

**Entwicklung von wäßrigen und lösungsmittelarmen
Applikationszubereitungen für magensaftresistente
Umhüllungen von festen Arzneiformen
und Prüfung ihrer Eigenschaften**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Hermann Osterwald
aus Lörrach

1981

**Entwicklung von wäßrigen und lösungsmittelarmen
Applikationszubereitungen für magensaftresistente
Umhüllungen von festen Arzneiformen
und Prüfung ihrer Eigenschaften**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität
zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Hermann Osterwald
aus Lörrach
1981

Dekan: Prof.Dr.K.H.Bauer

Leiter der Arbeit: Prof.Dr.K.H.Bauer

Referent: Prof.Dr.K.H.Bauer

Korreferent: Prof.Dr.G.Wegner

Tag der Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

2. Juli 1981



Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Bauer, K.H., Osterwald, H., Studien über wäßrige Applikationsformen einiger synthetischer Polymere für dünn darm lösliche Filmüberzüge, Pharm. Ind., 41, 1203 (1979)

Osterwald, H., Bauer, K.H., Gegenüberstellung von dünn darm löslichen Filmüberzügen einiger synthetischer Polymere auf festen Arzneiformen aus wäßrigen und organischen Umhüllungs zubereitungen, Pharm. Acta Techn., 26, 201 (1980)

Osterwald, H., Bauer, K.H., Lackierungstechnologische Einflüsse auf die Zerfallbarkeit und Freisetzung dünn darm löslicher Filmtabletten, Pharm. Acta Techn., 27, Heft 1 (1981) im Druck

Osterwald, H., Bauer, K.H., Thermo-Gelierung, ein neues Verfahren zur Herstellung von Filmüberzügen aus wäßrigen Suspensionen mikronisierter Filmbildner, Pharm. Acta Techn., 27, Heft 2 (1981) im Druck



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543108_0001

Meinem verehrten akademischen Lehrer,
Herrn Professor Dr.Kurt H.Bauer,
danke ich sehr herzlich für die Aufnahme
in seinen Arbeitskreis und die anregende
und in keiner Weise einengende Unter-
stützung bei der Gestaltung der vorlie-
genden Arbeit.

Weiter danke ich Herrn Professor Dr. Gerhard Wegner und Herrn Priv. Doz. Dr. Claus Eisenbach, Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg für viele kritische und hilfreiche Diskussionen.

Ferner gilt mein Dank allen Freunden und Kollegen, die zu dieser Arbeit durch Ratschläge und Diskussionen beigetragen haben.

Mein Dank gilt weiterhin

- Herrn V. Brecht für die Aufnahme von IR-Spektren und Gaschromatogrammen
- Herrn H. Pfeiffer für die Durchführung der Elementaranalysen
- Frau F. Hällmayer für die Durchführung der Photoarbeiten
- Frau B. Link für die Erstellung der Thermoanalysen

Folgenden Firmen bin ich durch ihre großzügige Unterstützung dieser Arbeit durch Muster und Geräte zu großem Dank verpflichtet:

Ciba-Geigy AG, Basel, Schweiz und Wehr, Baden

Sandoz AG, Nürnberg

Gödecke AG, Freiburg

Röhm Pharma GmbH, Darmstadt

BASF AG, Ludwigshafen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung und Problemstellung	1
2. Stand der Technik	4
2.1. Entwicklung magensaftresistenter, dünndarmlös- licher fester Arzneiformen	4
2.2. Aufgabe magensaftresistenter Filmbildner in der Pharmazie	7
2.3. Bestandteile von Umhüllungszubereitungen	8
2.3.1. Filmbildner	8
2.3.1.1. Naturprodukte	10
2.3.1.2. Halbsynthetische Polymere	11
2.3.1.3. Vollsynthetische Polymere	13
2.3.1.4. Bewertung	18
2.3.2. Weichmacher	18
2.3.3. Dispersionsmittel	20
2.4. Überzugsverfahren	27
2.4.1. Konventionelle Verfahren	27
2.4.2. Apparative Verbesserungen	31
2.4.2.1. Sprüh- und Zerstäubungseinrichtungen	31
2.4.2.2. Automatisierung	35
2.4.2.3. Tauchschwertverfahren	36
2.4.2.4. Tauchrohrverfahren	37
2.4.2.5. Perforierte Kessel	38
2.4.2.6. Luftkanalkessel	38
2.4.2.7. Vacuum-Filmcoating-Anlage	39
2.4.3. Luftsuspensionsverfahren	40
2.4.3.1. Wurster-Verfahren	42
2.4.3.2. Glatt-Zeller-Verfahren	43
2.4.3.3. Rotor-Verfahren	44
2.5. Bewertungsmöglichkeiten der Filme und Film- überzüge	45
2.5.1. Prüfungen an isolierten Filmen und Filmbild- nern	45
2.5.1.1. Lösungsverhalten	46

	Seite
2.5.1.2. Mechanische Eigenschaften der Filme	47
2.5.1.3. Benetzungsverhalten der Umhüllungszubereitungen	49
2.5.1.4. Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit	51
2.5.2. Bewertung der Filmüberzüge auf fertigen Arznei- formen	55
2.5.2.1. Arzneibuchuntersuchungen	55
2.5.2.2. Lösungsmittelreste	56
2.5.2.3. Rauigkeit der Filmtabletten	56
2.5.2.4. Adhäsion der Filme	57
3. Optimierung und Auswahl der Weichmacher	58
4. Entwicklung einer lösungsmittelarmen Polymer- emulsion	75
4.1. Rahmenrezeptur	76
4.2. Formulierungsarbeiten für lösungsmittelarme Umhüllungszubereitungen	77
4.2.1. Auswahl und Optimierung der Lösungsmittel	77
4.2.2. Optimierung der Emulgatorzusätze	79
4.2.3. Untersuchung des Emulsionstyps	81
4.3. Sicherheitstechnische Überprüfung der Umhül- lungsemulsionen	83
4.4. Vorteile der Umhüllungsemulsionen	85
5. Pharmazeutische Eigenschaften der Filme und Umhüllungsverfahren	86
5.1. Gegenüberstellung der Eigenschaften der Filme auf festen Arzneiformen aus wäßrigen und orga- nischen Umhüllungszubereitungen	86
5.1.1. Schutzfunktionsprüfungen	89
5.1.1.1. Für die Erzielung magensaftresistenter Film- tabletten erforderliche Mindestschichtdicke ...	90
5.1.1.2. Quellzahlen der Filmtabletten in künstlichem Magensaft	92
5.1.2. Zerfallbarkeitsprüfungen	96
5.1.2.1. Prüfung auf Zerfall in künstlichem Darmsaft ...	96
5.1.2.2. Bestimmung des kritischen in-vitro pH-Auflöse- bereichs	97
5.1.2.3. Wirkstoffabgabe bei verschiedenen pH-Werten ...	100

	Seite
5.1.3. Mechanische Festigkeit der Filmtabletten	104
5.2. Lackierungstechnologische Einflüsse auf die Zerfallbarkeit und Freisetzung dünn darm lösli- cher Filmtabletten	105
5.2.1. Oberflächeneffekte	106
5.2.1.1. Benetzbarkeit und Oberflächenspannung der Filme und Tabletten	106
5.2.1.2. Filmbildung	110
5.2.1.3. Zusammenfassung der Einflüsse der Oberflächen- effekte	119
5.2.2. Wechselwirkungen während des Sprühens	120
5.2.2.1. Lösungsmittelaufnahme	121
5.2.2.2. Restlösungsmittel in Filmtabletten	123
5.2.3. Einfluß der pH-Abhängigkeit der Viskosität	127
5.3. Zusammenfassung	130
6. Thermo-Gelierung, Filmüberzüge aus suspendier- ten Filmbildnern	131
6.1. Verlauf der Thermo-Gelierung	132
6.2. Eignung der Thermo-Gelierung für andere Film- bildner-Weichmachersysteme	139
6.2.1. Korngröße der Filmbildner	139
6.2.2. Vorauswahl der Weichmacher	140
6.2.3. Sprühversuche	142
6.3. Vergleich der Filmüberzüge mit HPMCP aus orga- nischen und wäßrigen Umhüllungszubereitungen ..	143
6.3.1. Schutzeigenschaften der Filmüberzüge gegenüber Magensaft	143
6.3.2. Zerfallbarkeitsprüfungen der Filmtabletten in Darmsaft	144
6.3.3. Bruchfestigkeiten der Filmtabletten	145
6.3.4. Einfluß der Weichmacher auf die Eigenschaften der Filmtabletten	146
6.3.5. Zusammenfassung	146
7. Ausblick, andere Verwendungsmöglichkeiten der lösungsmittelarmen Umhüllungsemulsion	148
8. Zusammenfassung der Ergebnisse	151
9. Literaturverzeichnis	153

1. Einleitung und Problemstellung

Das Überziehen von Tabletten ist eine der ältesten Künste in der Pharmazie. Avicenna (980-1037) ließ schon Pillen versilbern, um den schlechten Geschmack der darin enthaltenen Substanzen zu maskieren und um den medizinischen Effekt der Arznei zu erhöhen. 1608 empfiehlt der Pariser Arzt und Apotheker Jean de Renou, durch die arabische Medizin beeinflusst, bittere Arzneizubereitungen zu vergolden. Auf die gleichen Anregungen fußend führte im 17. Jahrhundert der französische Apotheker Moyse Charas das Überziehen von Pillen mit Zucker ein. Später stellte man sogenannte Perlüberzüge durch Anwendung von fein gepulvertem Talk her. Um 1838 arbeitete Garot an Pillenüberzügen aus Gelatine, Keratin und Wachsen. 1837 erhielt der Franzose Adolphe Fortin ein Patent für Zuckerüberzüge auf Pillen und 1848 führte die 12. Ausgabe der U.S.-Dispensatory erstmalig die Drageeherstellung auf (1-5).

Obwohl seither zahlreiche Veröffentlichungen erschienen sind, fehlen umfassende Übersichten und grundlegende Bearbeitungen dieses Themas, vor allem die der beachtenswerten Fortschritte der letzten Jahre.

Auch lassen sich bis heute physikalische Gesetze oder mathematische Optimierungsverfahren praktisch nicht auf die Gesamtoperation des Umhüllens von festen Arzneiformen anwenden, sondern höchstens auf bestimmte Teilschritte.

Das Umhüllen von Tabletten läßt sich in vier Untergruppen gliedern (6):

- Dragieren (= Zuckerumhüllen),
- Filmumhüllen,
- Trockenumhüllen und
- neuere Verfahren wie z.B. elektrostatisches Umhüllen.

Die Filmumhüllung, auf die sich diese Arbeit beschränkt, umfaßt alle diejenigen Umhüllungsverfahren, durch welche dünne Überzüge auf Arzneikerne aufgebracht werden, die das Gewicht üblicherweise nur um 2 - 10 % erhöhen (7-8). Die hierbei

entstehenden umhüllten Tabletten werden in der Literatur als Lackdragees (9-13), Lacktabletten (13-15), Filmtabletten (13-16) und Filmdragees (11-13) bezeichnet. Dabei werden von verschiedenen Autoren auch Kriterien benannt, die diese Bezeichnungen den Überzugsverfahren zuordnen.

Da Filmdragees und Lackdragees unpräzise Bezeichnungen sind, weil der Begriff Dragees strenggenommen den zuckerumhüllten Arzneiformen vorbehalten ist, soll im folgenden der Begriff Filmtablette verwendet werden. Das Europäische Arzneibuch faßt alle diese Begriffe als überzogene oder magensaftresistent überzogene Tabletten zusammen.

Die bei der Umhüllung entstehenden Filme können weiter unterteilt werden in:

- wasserlösliche Überzüge,
- magensaftlösliche Überzüge,
- dünndarmlösliche Überzüge und
- unlösliche aber durchlässige Überzüge (= Diffusionsüberzüge).

Dabei beinhaltet der Begriff Magensaftresistenz nach dem Europäischen Arzneibuch eine Widerstandsfähigkeit gegenüber 0,1 N-HCl von zwei, im Ausnahmefalle einer Stunde.

Die Vorteile von Filmtabletten verglichen mit Zuckerdragees sind mannigfaltig und liegen hauptsächlich in (17)

- der geringen Schichtdicke des Überzugs,
- der Möglichkeit, Bruchrillen und Gravuren nachzubilden,
- der Einsparung von Produktionszeit und Erhöhung der Produktionskapazität,
- der Möglichkeit, die Arzneistoffabgabe und damit die Bioverfügbarkeit zu steuern und
- der Möglichkeit, durch Verwendung organischer Lösungsmittel feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe zu schützen.

Magensaftresistente Filmtabletten, auf die sich diese Arbeit beschränkt, benötigt man, um (18)

- empfindliche Arzneistoffe vor dem sauren Magensaft zu schützen,

- den Magen vor Nebenwirkungen des Arzneistoffes zu schützen oder
- um Mehrstufenpräparate herzustellen.

Zur Herstellung magensaftresistenter Überzüge finden Polymere Verwendung, die sich auf Grund saurer Gruppen bzw. Substituenten im Molekül erst im schwach sauren bis alkalischen Milieu lösen. Zur Applikation dieser organophilen Filmbildner auf feste Arzneiformen bot sich aus Löslichkeitsgründen zuerst die Herstellung organischer Überzugslösungen an. Aber Umweltbelastung, Toxizität und Kostenersparnis erforderten es im Laufe der Zeit immer mehr, lösungsmittelfreie oder lösungsmittelärmere Applikationsformen zu finden. Hierzu wurden bisher folgende Wege eingeschlagen:

- Herstellung einer Latexdispersion über eine Emulsionspolymerisation,
- Herstellung von wäßrigen Ammoniumsalzlösungen der Polymere und
- Thermo-Gelierung von ultrafein gemahlten Polymeren in wäßriger Suspension unter Zuhilfenahme von Weichmachern mit bestimmten Löslichkeitseigenschaften.

Mit der vorliegenden Arbeit wurden mehrere Ziele angestrebt, die jedoch in engem Zusammenhang miteinander stehen.

Zunächst sollten mit den wasserunlöslichen, magensaftresistenten Filmbildnern durch weitestgehende Reduzierung organischer Lösungsmittel im Austausch gegen Wasser Umhüllungszubereitungen formuliert werden, die gegenüber Weichmachern außergewöhnlich tolerant sind. Diese Forderung wird durch die Tatsache begründet, daß bei den bisher praktizierten wäßrigen Umhüllungsmethoden mit organophilen Polymeren, wie beispielsweise mit Hilfe einer Latexdispersion oder durch Thermo-Gelierung, entweder chemische Abwandlungen der Filmbildner in Kauf genommen werden müssen oder nur eine streng begrenzte Auswahl von Weichmachern oder anderer nicht flüchtiger Hilfsstoffe eingesetzt werden kann. Durch eine ausreichende Toleranz gegenüber Weichmachern soll erreicht werden, daß sich auch mit lösungs-

mittelarmen Umhüllungszubereitungen Filmüberzüge erhalten lassen, die sich qualitativ und quantitativ nicht von solchen unterscheiden, die aus organischen Lösungen appliziert wurden. Auf diese Weise ließen sich aufwendige Umregistrierungen vermeiden.

Das zweite Ziel schließt sich direkt an das erste an. Es umfaßt die Prüfung der pharmazeutischen Eigenschaften der nach den verschiedenen Verfahren hergestellten Überzüge und die Beurteilung, ob und unter welchen Vorbedingungen Umhüllungen aus organischen Lösungen durch solche aus wäßrigen Zubereitungen aus pharmazeutischer Sicht problemlos ersetzt werden können.

Als drittes sollte versucht werden, eventuell auftretende Unterschiede an Hand der lackierungstechnologischen Einflüsse während der Herstellung der Filmbtabletten zu erklären und schließlich noch weitere Anwendungsmöglichkeiten der Umhüllungsemulsionen kurz zu testen und vorzustellen.

Zur Abrundung wurde schließlich viertens das Verfahren der Thermo-Gelierung eingehend studiert und versucht, Licht in die Grundlagen des Ablaufs dieses Verfahrens zu bringen.

2. Stand der Technik

2.1. Entwicklung magensaftresistenter, dünndarmlöslicher fester Arzneiformen

Die ersten Anfänge zur Herstellung magensaftresistenter fester Arzneiformen gehen auf die Verwendung von Keratin, Schellack, Zein u.ä. Naturprodukten zurück. Sie wurden neben Zucker zur Herstellung magensaftresistenter Zuckerdragees benutzt und sind vergleichbar mit formaldehyd-gehärteten Weichgelatine kapseln. Seit den dreißiger Jahren dieses Jahrhunderts werden gezielt filmbildende synthetische Polymere auf ihre Eignung überprüft. Dies führte 1940 zur Entwicklung des klassischen Produktes

der eigentlichen magensaftresistenten Filmbildner, dem Celluloseacetatphthalat (CAP). Bei dieser Klasse der als Filmbildner verwendeten Polymere handelt es sich in der Regel um Polyelektrolyte, die zahlreiche Carboxylgruppen besitzen. Diese sauren Gruppen bewirken, daß Umhüllungen mit solchen Filmbildnern im sauren Milieu wegen der geringen Dissoziation unlöslich bleiben, während sie im schwach sauren bis alkalischen Milieu quellbare bzw. lösliche Salze bilden.

Die magensaftresistenten Filmbildner wurden in den Anfängen fast ausschließlich direkt auf Arzneikerne aufgebracht und mit Zuckersirup zu Ende dragiert, sodaß sie augenscheinlich nicht als lackierte Tabletten auffielen.

1953 kam das erste kommerziellen Produkt von Filmtabletten in den Handel. Das waren die Filmtabs[®] der Firma Abbot, deren Hülle aus einem Gemisch von CAP und festen Polyethylenglykolen bestand (19-23).

Die Vorteile magensaftresistenter Filmtabletten sind offensichtlich und wurden schon in Punkt 1 genannt. Sie führten zur Suche nach weiteren und eventuell günstigeren Filmbildnern. So wurden bereits 1960 ca.1000 Patente zitiert, die sich mit der Verwendung von Polymeren als pharmazeutische Hilfsstoffe befassen (1). Eine große Zahl davon sind Lacksubstanzen oder Filmbildner.

Als magensaftresistente Filmbildner sind bis heute untersucht:

- Derivate der Cellulose,
- Derivate der Stärke,
- Derivate der Polymethacrylsäure und der Polyacrylsäure,
- Derivate der Maleinsäure und
- Derivate des Polyvinylalkohols.

Bis Ende der sechziger Jahre mußten alle organophilen Filmbildner aus organischen Lösungen appliziert werden. Die Nachteile dieser Verfahren, wie die Notwendigkeit, explosionsgeschützte Räume einzurichten, die Notwendigkeit, kostspielige Lösungsmittelrückgewinnungsanlagen zu installieren, um den Umweltgesetzen Rechnung zu tragen, und der höhere Preis organischer

Lösungsmittel gegenüber Wasser, führten seither zu Versuchen, auch wäßrige Rezepturen produktionsreif zu machen. Wegen der geringen Hydrophilie magensaftresistenter Filmbildner läßt sich dies nicht ohne Schwierigkeiten verwirklichen. Zur Überwindung der ungünstigen Voraussetzungen wurden bisher drei Wege beschritten.

Ein Weg ist die chemische Abwandlung der Filmbildner mit dem Ziel, eine höhere Hydrophilie bzw. eine bestimmte Grenzflächenordnung zu erreichen. Dazu sind beispielsweise die durch Emulsionspolymerisation gewonnenen wäßrigen Kunststoffdispersionen zu zählen. Jede chemische Abwandlung bedeutet jedoch für pharmazeutische Zubereitungen einen registrierungstechnisch relevanten Eingriff (24-29).

Ein weiterer Weg ist die Bildung von Ammoniumsalzen an den Carboxylgruppen der Filmbildner in wäßriger Lösung (30-31). So unkompliziert sich wäßrige Zubereitungen auf diese Weise herstellen lassen, so bedenklich muß die Tatsache stimmen, daß die Rückbildung der Säuregruppen aus den Ammoniumsalzen nur durch verhältnismäßig harte Einflußnahmen erfolgen kann, wie beispielsweise durch starkes Erhitzen oder die Anwendung stärkerer Säuren.

Ein dritter Weg schließlich ist die Verwendung ultrafein gemahlener Filmbildner, die mit größeren Mengen von geeigneten Weichmachern in Wasser suspendiert werden. Nach Abdunsten des Wassers kommt es auf der Tablette unter den bei der Lackierung üblichen Trocknungs-Temperaturen von 40-60°C zu einer Filmbildung durch die sogenannte Thermo-Gelierung. Dies ist ein filmartiges Zusammenfließen der einzelnen, unter dem Einfluß bestimmter Weichmacher und Wasser gequollenen, mikrofeinen Filmbildnerpartikel.

2.2. Aufgabe magensaftresistenter Filmbildner in der Pharmazie

Bei einer Beurteilung einer Arzneiform ist nicht nur die Menge und Reinheit der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe von Bedeutung, sondern auch die richtige galenische Zubereitung zur Erzielung der optimalen therapeutischen Wirkung. Eine Möglichkeit zur Sicherstellung dieser optimalen therapeutischen Wirkung ist der Einsatz magensaftresistenter Filmbildner auf festen Arzneiformen. Die Aufgabe dieser Filmbildner ist es:

- entweder säureempfindliche Substanzen vor Inaktivierung durch Magensaft zu schützen wie z.B. Fermente oder Organpräparate,
- oder Substanzen zu umhüllen, die Nebenwirkungen im Magen hervorrufen wie z.B. hohe Dosen Kaliumchlorid oder Acetylsalicylsäure,
- oder die Freisetzung von Substanzen zu steuern, die erst im Darm resorbiert werden, wie z.B. Vitamin B 12,
- oder die vorzeitige Verdünnung von Substanzen durch Magen- und Darmsekrete zu verhindern, die erst im Darm in konzentrierter Form zur lokalen Wirkung kommen sollen, wie z.B. intestinale Antiseptica.

Hierbei wird im Idealfall die gezielte, nach Ort oder Zeit gesteuerte Wirkstoffabgabe angestrebt.

Das Verhalten magensaftresistenter Arzneiformen hängt aber von vielen Faktoren ab. Als Beispiel sollen hier nur einige der physiologischen Faktoren genannt werden, wie (32)

- die Schwankung des Magen-pH-Wertes je nach Patient, Füllung und Tageszeit von pH 1 bis 5 (33),
- die Schwankung der Enzymaktivitäten,
- die Schwankung der Aufenthaltsdauer einer Arzneiform im Magen zwischen 30 Minuten und 7 Stunden und
- die Schwankung der Geschwindigkeit der Darmpassage.

Hieraus ergeben sich für einen idealen magensaftresistenten Überzug folgende Forderungen:

- Widerstand gegen den sauren pH-Wert und die Enzymaktivität im Magen von 1-6 Stunden (34),
- sofortiges Lösen im Darm, möglichst schon bei pH-Werten zwischen 4 und 5, da das Substrat in den vorderen Dünndarmabschnitten noch sauer ist und erst allmählich neutralisiert wird, sowie schnelle Abgabe des Arzneistoffes, falls dieser vor dem Magensaft geschützt werden soll bzw. Abgabe des Arzneistoffes am Ort seiner Resorption,
- Lagerungsstabilität,
- nichtaktive und untoxische Filmbildner und
- billige und leicht zu verarbeitende Polymere.

So erklärt sich, daß die verwendeten Überzüge speziell nach ihrer Verwendung und nach den von ihnen umhüllten Arzneistoffen ausgewählt werden müssen, denn durch die pH-abhängige unterschiedliche Löslichkeit dieser Polymere ist eine Steuerung nach dem Ort der Freigabe leicht möglich. Der deutliche pH-Sprung beim Übergang des Speisebreis vom Magen in den Darm bietet sich hierzu besonders an.

Es gibt daneben auch noch nichtionische, unlösliche Filmbildner für pH-unabhängige Diffusionsumhüllungen, die jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

2.3. Bestandteile von Umhüllungszubereitungen

2.3.1. Filmbildner

Zur magensaftresistenten und dünndarmlöslichen Filmumhüllung eignen sich hauptsächlich Filmbildner, die sich nach möglichst einfacher und rationeller Applikation auf feste Arzneiformen im Darmsaft rasch auflösen. Für diese Aufgabenstellung sind vor allem makromolekulare Substanzen gut geeignet, die durch Polymerisation einer oder mehrerer Grundbausteine entstehen, die zur Filmbildung neigen und die die zur gezielten Löslichkeit erforderlichen reaktiven Gruppen besitzen. Polymerisatio-

nen führen zur Vergrößerung der Moleküle in gerade oder verzweigte Ketten. Zwischen diesen Ketten können auch Vernetzungen bzw. Quervernetzungen eintreten, die jedoch im Falle pharmazeutischer magensaftresistenter Filmbildner unerwünscht sind. Deswegen muß sichergestellt werden, daß während der Lagerung und Anwendung keine Nachpolymerisationen oder Quervernetzungen eintreten können.

Die am meisten gebrauchten magensaftresistenten Filmbildner zeichnen sich durch eine mehr oder weniger große Zahl von Carboxylgruppen im Makromolekül aus. Die Auflösung der mit Hilfe solcher Filmbildner überzogenen Filmtabletten erfolgt relativ zuverlässig durch Ionisation der Carboxylgruppen im schwach sauren bis neutralen Milieu des Dünndarms (35-37). Dieser Auflösungsvorgang bzw. dessen Beginn wird durch eine Reihe von Faktoren beeinflußt (38-40), wie:

- pH-Wert des Auflösungsmediums,
- pKa-Wert der sauren Gruppen,
- unterschiedliche Dissoziationskonstante der Carboxylgruppen,
- potentieller Ionisationsgrad (= Anzahl der Carboxylgruppen),
- aktueller Ionisationsgrad (= durch den Auflösevorgang dem Auflösungsmedium zugänglich gemachte Carboxylgruppen, abhängig von hydrophilen oder hydrophoben Substituenten des polymeren Grundgerüsts und/oder dem Zusatz von Weichmachern und
- Eigenlöslichkeit des Filmbildners.

Die heute in der pharmazeutischen Praxis am häufigsten eingesetzten dünndarmlöslichen Filmbildner lassen sich grob in drei Gruppen unterteilen, die sich nach der Art der Gewinnung und nach dem polymeren Grundgerüst unterscheiden:

- Naturprodukte,
- Halbsynthetische Polymere und
- Volsynthetische Polymere.

Im folgenden sollen die magensaftresistenten Filmbildner nach ihrer Zugehörigkeit zu einer dieser drei Gruppen besprochen werden.

2.3.1.1. Naturprodukte

Von den früher verwendeten natürlichen Rohstoffen wie Kera-
tin (41), Salol (42), Formaldehydgelatine (43), Schellack (44)
hat sich nur der Schellack eine geringe Bedeutung erhalten
können. Aber wegen der von Ernte zu Ernte schwankenden Quali-
tät dieser Naturstoffe ist auch die Verwendung von Schellack
stark zurückgegangen.

Schellack ist das harzige Exkret der weiblichen Schildlaus. Er
besteht aus einem Gemisch von Polyestern und enthält in wech-
selnder Zusammensetzung etwa folgende Bestandteile:

- Aleuritinsäure 46 %,
- Schellosäure 27 %,
- Kerrolsäure 5 %,
- Butolsäure 1 %,
- Ester von Wachsalkoholen und Säuren 2 %,
- nicht identifizierbare neutrale Substanzen wie
Farbstoffe 7 % und
- nicht identifizierbare polybasische Ester 12 %

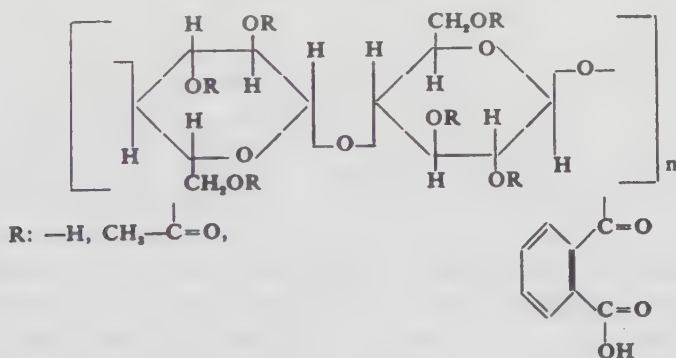
Bedingt durch seine Esterstruktur löst sich Schellack oberhalb
pH 7. Weiter löst er sich nur in Ethanol. Während der Lagerung
kann er polymerisieren und dadurch verharzen. Zur Verhinderung
dieser Verharzung wird Schellack oft in Kombination mit Hy-
droxypropylmethylcellulose verwendet.

2.3.1.2. Halbsynthetische Polymere

Halbsynthetische Polymere werden durch partielle Veresterung und Veretherung aus Naturstoffen wie Stärke und Cellulose gewonnen. Im einzelnen handelt es sich um folgende Substanzen:

2.3.1.2.1. Celluloseacetatphthalat

Celluloseacetatphthalat (CAP, Eastman Kodak Comp., Rochester/USA) ist ein gemischter Partialester der Cellulose folgender Struktur (45-49)

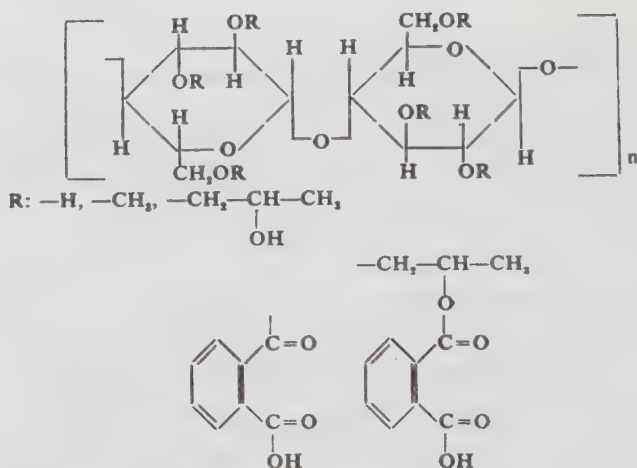


CAP wird durch partielle Hydrolyse von Cellulosetriacetat und anschließende Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid gewonnen. Es besitzt einen Acetylgehalt von 17-23 % und einen Phthalylgehalt von 30-40 %.

CAP ist nur in dieser einen Qualität im Handel und löst sich erst oberhalb pH 6, sowie in Ketonen, Estern, Ethern, Alkoholen und Gemischen von Alkoholen mit chlorierten Kohlenwasserstoffen. Da CAP wegen des Mangels an hydrophilen Substituenten sehr spröde ist, muß es mit einem Weichmacherzusatz von 5-30 % verwendet werden.

2.3.1.2.2. Hydroxipropylmethylcellulosephthalat

Hydroxipropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, Shin-Etsu Co. Ltd., Tokio/Japan) ist ein neuerer Celluloseester folgender Struktur:



HPMCP wird durch Veresterung von Hydroxipropylmethylcellulose mit Phthalsäureanhydrid gewonnen und liegt in verschiedenen Ausführungen vor, die sich durch ihren Substitutionsgrad unterscheiden. Die zwei gebräuchlichsten sind HP-50 und HP-55:

	<u>HP-50</u>	<u>HP-55</u>
Methoxylgehalt	20-25 %	18-22 %
Hydroxipropylgehalt	8-12 %	6-10 %
Phthalatgehalt	20-27 %	27-35 %

Bedingt durch den höheren Phthalatgehalt löst sich HP-55 oberhalb pH 5,5, während sich HP-50 oberhalb pH 5,0 löst. Beide sind löslich in Gemischen von Alkoholen und Aceton bzw. Dichlormethan. HPMCP benötigt wegen seiner hydrophilen Substituenten keinen Weichmacherzusatz und ist hydrolysebeständiger als CAP.

2.3.1.2.3. Andere halbsynthetische Filmbildner

Weitere, allerdings unbedeutende halbsynthetische Filmbildner sind:

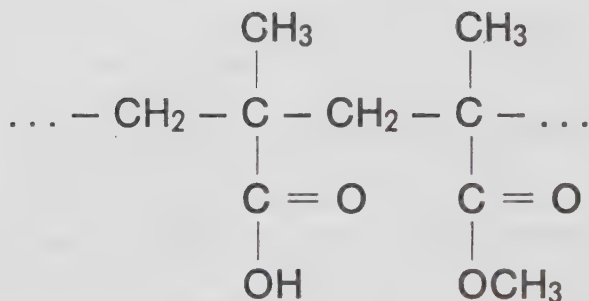
- Stärkeacetophthalat (50) (Phthalatgehalt 10-19 %),
- Cellulosemethylphthalat (18) (Methoxylgehalt 24 %, Phthalatgehalt 27 %),
- Celluloseacetylsuccinat (50) (Succinylgehalt 33,6 %, Acetylgehalt 20,6 %) und
- Carboximethylethylcellulose, ein neuer Filmbildner mit interessanten Eigenschaften, lieferbar in mehreren Qualitäten bzw. Substitutionsgraden, der allerdings noch nicht im Handel ist und bisher nur Versuchszwecken dient.

2.3.1.3. Vollsynthetische Polymere

Die vollsynthetischen Polymere werden durch Copolymerisation von verschiedenen Monomeren hergestellt. In einzelnen Fällen werden die entstandenen Polymere dann noch weiter durch partielle Hydrolyse oder Veresterung abgewandelt, wenn die Monomeren, die ohne diesen zweiten Schritt verwendet werden müßten, schwer polymerisieren. Im einzelnen handelt es sich um folgende Verbindungen.

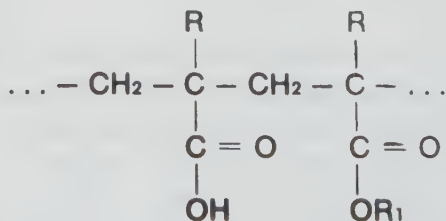
2.3.1.3.1. Methacrylate

Bei den magensaftresistenten Methacrylaten (Röhm Pharma GmbH, Darmstadt) handelt es sich um anionische Copolymere aus Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester folgender Struktur (51-56):



Durch Variation des Gehaltes an Methacrylsäure entstehen zwei Produkte, Eudragit[®]L (= Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat)) 1:1 (MG 135.000) und Eudragit[®]S (= Poly(methacrylsäure, methylmethacrylat)) 1:2 (MG 135 000). Bedingt durch den verschiedenen Carboxylgruppengehalt löst sich Eudragit[®]L oberhalb pH 6,0 und Eudragit[®]S oberhalb pH 7,0. Beide sind löslich in niederen Alkoholen, Aceton und Gemischen dieser Lösungsmittel mit Estern, Chloroform und Dichlormethan. Beide müssen mit einem Weichmacherzusatz verarbeitet werden.

Aus dieser Gruppe befindet sich auch ein Produkt in wäßriger Latexdispersion, Eudragit[®]L 30 D (= Poly(ethylacrylat, methacrylsäure)) 1:1 (MG 250 000) folgender Struktur im Handel:



$\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$
 $\text{R}_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

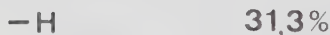
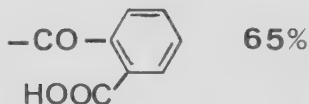
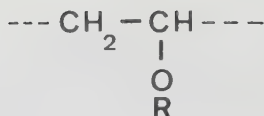
Durch den Ersatz von Methacrylsäuremethylester durch Acrylsäureethylester wird eine Herstellung der Latexdispersion durch Emulsionspolymerisation möglich. Eudragit[®]L 30 D löst sich oberhalb pH 5,5. Die Dispersion hat einen pH von 2-3, enthält, bedingt durch die Emulsionspolymerisation, noch ca. 5 % Emulgator und ist stark empfindlich gegen mechanische Beanspruchung, Elektrolytzusatz, pH-Änderungen, organische Lösungsmittel, Schaumbildung, Wärme- und Frosteinwirkung sowie feinverteilte Pigmente. Diese Empfindlichkeit äußert sich in einer irreversiblen Koagulation der Dispersion. Eudragit[®]L 30 D muß zusammen mit Weichmachern verarbeitet werden.

2.3.1.3.2. Vinylacetat - Crotonsäure - Copolymere

Ein Copolymeres aus 90 % Vinylacetat und 10 % Crotonsäure (30,31,57) ist als Coating CE 5142 (BASF AG, Ludwigshafen) im Handel. Es löst sich oberhalb pH 5,0, sowie in Essigester, Aceton, Ethanol, Chloroform und Dichlormethan. Vom Hersteller wird die Anwendung aus einer mit Ammoniak neutralisierten wäßrigen Lösung empfohlen. Aus organischer Lösung fällt Coating CE 5142 sehr klebrig an und ist deshalb nicht lackierbar. Ein Zusatz von mindestens 15 % Weichmacher ist erforderlich.

2.3.1.3.3. Polyvinylderivate

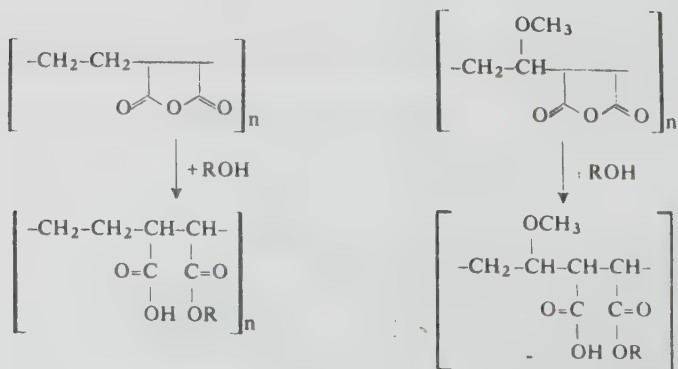
In dieser Gruppe ist nur das Polyvinylacetatphthalat (Colorcon Incorp., Orpington/Großbritannien) der folgenden Struktur zu erwähnen (58):



Es löst sich oberhalb pH 5,0, sowie in Alkoholen.

2.3.1.3.4. Semiester

Semiester des Polyethylen/Maleinsäureanhydrid (EMA, Monsanto Co., St.Louis/USA) und Semiester der Copolymeren aus Polyvinylmethylether und Maleinsäureanhydrid (Gantrez[®], GAF Corp., New York/USA) werden mit verschiedenen Alkoholen nach folgendem Schema verestert (33):



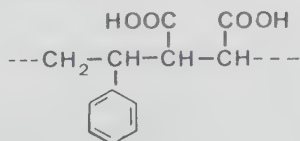
Hieraus resultieren je nach verestertem Alkohol die verschiedenen Filmbildner mit unterschiedlichen pH-Löslichkeitsbeginnen. Diese Semiester sind auf der folgenden Tabelle dargestellt:

Alkoholkomponente	Grundgerüst	löslich ab pH
Ethanol	EMA	4,5
n-Propanol	EMA	5,0
n-Butanol	EMA	5,4
n-Propanol	Gantrez [®]	5,6
n-Butanol	Gantrez [®]	6,0
n-Hexanol	EMA	6,4
n-Heptanol	EMA	7,0

Sie lösen sich in niederen aliphatischen Alkoholen oder Isopropanol/Aceton-Gemischen. Ein Zusatz von 20 % Weichmacher ist erforderlich. Von allen diesen Polymeren besitzt aber nur der n-Butylsemiester des Gantrez[®] (Gantrez[®] ES 435) eine gewisse Bedeutung (59-64).

2.3.1.3.5. Styrol-Maleinsäure-Copolymere

Die Styrol-Maleinsäure Copolymere (Upjohn Comp., Calamazoo/USA) werden durch Copolymerisation von Styrol mit Maleinsäureanhydrid und anschließende Verseifung gewonnen und haben folgende allgemeine Struktur (65-70).



Diese Copolymere haben die Eigenschaft, sich von pH 4,8 bis 7,0 mit einer konstanten Geschwindigkeit zu lösen. Eine Verwendung von Weichmachern ist erforderlich.

2.3.1.4. Bewertung

Wegen ihrer guten Handhabung und geringen Toxizität sind in der Bundesrepublik Deutschland nur folgende magensaftresistente Filmbildner von Bedeutung:

Eudragit[®] L

Eudragit[®] S

Eudragit[®] L 30 D

CAP

HPMCP- 50 und -55

2.3.2. Weichmacher

Die Eigenschaften der fertigen Filmüberzüge werden entscheidend durch die den Filmbildnern beigegebenen Weichmacher beeinflusst. Weichmacher sind nichtflüchtige, niedermolekulare, hochsiedende Substanzen. Sie werden Filmbildnern beigelegt, um deren Sprödigkeit zu reduzieren, deren Flexibilität zu erhöhen und um deren Verlauf auf der Tablettenoberfläche zu verbessern. Erreicht wird diese Wirkung durch eine Reduktion der zwischenmolekularen Kräfte im Film. Hierdurch wird die Glastemperatur der Polymeren erniedrigt. Das Ausmaß der Erniedrigung hängt von der Art und Menge des Weichmachers ab und kann nach folgender Beziehung näherungsweise berechnet werden (71):

$$\frac{1}{T_G^M} = \frac{W}{T_G} + \frac{W_1}{T_G^1}$$

T_G^M, T_G^1 Glastemperatur der Mischung bzw. des Weichmachers

W, W_1 Massenbrüche von Polymer und Weichmacher im System.

Die Weichmacher bilden zusammen mit dem Polymeren ein Nebenvalenzgel und wirken dadurch als "Schmiermittel" (72-74). Die kleinen Weichmachermoleküle erleichtern die Beweglichkeit der Polymerketten, indem sie diese weiter auseinanderschieben. Durch die erhöhte Beweglichkeit wird die Glastemperatur erniedrigt und die Flexibilität des Films erhöht.

Man unterscheidet zwei Typen von Weichmachern:

1. Äußere Weichmacher werden den Umhüllungszubereitungen beigelegt und mit diesen versprüht. Sie wirken durch die oben beschriebenen Mechanismen.
2. Innere Weichmacher erfordern die Copolymerisation mit dem Polymer und werden bei magensaftresistenten Filmbildnern nicht verwendet.

Die Weichmacher müssen mit dem Filmbildner kompatibel und mischbar sein, der beste Weichmacher wird eine ähnliche Struktur wie der Filmbildner aufweisen. Es ist sehr schwierig, für unpolare Polymere, bei denen die intermolekularen Kräfte klein sind, und für hochkristalline Polymere, bei denen diese Kräfte sehr hoch sind, geeignete Weichmacher zu finden. Deshalb ist eine qualitativ gute Weichmachung auf amorphe oder teilkristalline Polymere beschränkt.

Pharmazeutisch verwendete Weichmacher müssen folgende Bedingungen erfüllen:

- farblos,
- geruchlos,
- wasserbeständig,
- thermisch stabil,
- schwerflüchtig und
- physiologisch unbedenklich.

Dabei ist zu beachten, daß Weichmacher neben ihren erwähnten positiven Eigenschaften die Wasserdampfdurchlässigkeit, die Gasdurchlässigkeit und den Zerfall negativ oder positiv beein-

flussen können. Auch kann in bestimmten Fällen der Weichmacher aus dem Film auswandern und so die Stabilität der Filmtablette negativ verändern.

Die Konzentration der Weichmacher in den Umhüllungszubereitungen hängt von vielen Faktoren, wie Natur des Polymers, Applikationsmethode, verwendete Zusätze usw. ab. Beachtet werden sollte auch, daß bei polaren Polymeren eventuell aufgenommenes Wasser auch als Weichmacher wirken kann.

Die zur magensaftresistenten Filmumhüllung verwendeten Weichmacher sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Zwischen Weichmachern und Lösungsmitteln bestehen hinsichtlich der dem Löseverhalten zugrunde liegenden physikalischen Vorgänge keine prinzipiellen Unterschiede. In beiden Fällen wird der Effekt über eine nicht chemische Wechselwirkung der Komponenten erreicht (75). Durch die hohen Siedepunkte der Weichmacher, verbunden mit ihrer niederen Konzentration, ist zwar die äußere Erscheinung von gelösten und weichgemachten Systemen verschieden. Im übrigen gelten aber die gleichen Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich Wechselwirkungen, Verträglichkeit usw. Deshalb sind für die Auswahl der Weichmacher ähnliche Gesichtspunkte zu beachten, wie für die Auswahl von Lösungsmitteln, die in 2.3.3. "Dispersionsmittel" mit besprochen werden.

2.3.3. Dispersionsmittel

Umhüllungszubereitungen zum Aufziehen der Filmschichten bei der Herstellung von Filmtabletten enthalten Bestandteile wie Filmbildner, Weichmacher und Pigmente im Dispersionsmittel verteilt. Handelt es sich um ein gelöstes System als Zubereitung, so wird im allgemeinen ein Lösungsmittelgemisch als Dispersionsmittel verwendet. Handelt es sich um Latexdispersionen oder Suspensionen, so wird in der Regel Wasser als Dispersionsmittel verwendet.

Lösungsmittel (73,74) sollen den Filmbildner in eine homogene,

Weichmacher	Löslichkeit in Wasser	org.Lsgm.	vor allem verwendet für	Hersteller
Diethylphthalat	O,1g/100ml	+	CAP, Eudragit [®]	BASF AG, Ludwigshafen
Dibutylphthalat	O,04g/100ml	+	CAP, Eudragit [®]	BASF AG, Ludwigshafen
Triethylcitrat (= Citroflex 2)	6,5g/100ml	+	CAP	Pfizer GmbH, Karlsruhe
Acetyltriethylcitrat (= Citroflex A2)	O,72g/100ml	+	CAP	Pfizer GmbH, Karlsruhe
Tributylcitrat (= Citroflex 4)	-	+		Pfizer GmbH, Karlsruhe
Acetyltributylcitrat (= Citroflex A4)	-	+		Pfizer GmbH, Karlsruhe
Polyethylenglykole	+	+		BASF AG, Ludwigshafen
Propylenglykol	+	+	HPMCP	BASF AG, Ludwigshafen
Glycerintriacetat (= Triacetin)	7,1g/100ml	+	CAP	BASF AG, Ludwigshafen
Ricinusöl	-	+	CAP	Deutsche Rizinus-Ölfabrik Boley u.Co, Herdingen
PEG-400-stearat	dispergier- bar	+		BASF AG, Ludwigshafen

Tab.1: Pharmazeutisch gebräuchliche Weichmacher
+ = mischbar; - = unlöslich

molekulardisperse Form überführen. Diese Form darf nicht zu zähflüssig und nicht zu klebrig sein, damit sie gut zu verarbeiten ist. Die Lösungsmittel sollen zwar rasch, aber nicht zu rasch verdunsten, um eine gute Filmbildung zu ermöglichen.

Man unterscheidet folgende Arten von Lösungsmitteln:

- Aktive Löser besitzen Gruppen, welche die zwischenmolekularen Kräfte der Polymeren überwinden und auf diese Weise den Filmbildner lösen.
- Latente Löser verfügen ebenfalls über dispergierende Gruppen, sind aber allein nicht in der Lage, die zwischenmolekularen Kräfte der Polymeren zu überwinden. Die Anwesenheit eines latenten Löser kann die Verträglichkeit der Lösung für Nichtlöser stark erhöhen und ermöglicht deshalb den Einsatz nichtlösender, billiger Verdünnungsmittel.
- Verdünner sind niedrigsiedende, billige Flüssigkeiten, welche die Viskosität der Lösung herabsetzen und sie damit besser verarbeitbar machen. Der Dampfdruck des Verdünners muß höher sein, als der des Löser, damit er sich während des Filmbildungsprozesses nicht anreichern und damit zur Ausfällung des Filmbildners führen kann.

Gewisse Löser, wie zum Beispiel die Ethylenglykolmonoether der niederen Alkohole, verbinden die Eigenschaften von aktiven und latenten Lösern miteinander, indem sie die Viskositäten von Lacklösungen erniedrigen und die Verträglichkeit für Verdünner erhöhen. Sie werden deshalb als Zweitypenlöser bezeichnet (76).

Makromoleküle werden bei der Einwirkung von Lösungsmitteln zunächst mehr oder weniger stark solvatisiert und quellen infolgedessen. Je nach Stärke der Solvation kommt zur begrenzten oder unbegrenzten Quellung, wobei letztere schließlich zur Lösung führt. Je mehr Polymer gelöst wird, umso stärker steigt

die Viskosität der Lösung an. Die Filmbildnerkonzentration in einer Umhüllungslösung ist demnach durch die Viskosität beschränkt, bei dem die Lösung gerade noch verarbeitet werden kann, bzw. bei dem eine Filmbildung gerade noch möglich ist. Wirkt das Lösungsmittel stark solvatisierend, so bestehen starke Polymer-Lösungsmittel-Interaktionen. Hierdurch wird die Viskosität der Lösung stark erhöht, und es wird nicht nur die Verfilmung schwieriger, sondern auch die Entfernung der letzten Lösungsmittelreste aus dem entstandenen Film. Ein gut geeignetes Lösungsmittel ist dadurch charakterisiert, daß es möglichst hohe Konzentrationen an gelöstem Filmbildner bei möglichst niedrigen Viskositäten der Lösung ermöglicht. Ein für die Praxis der Filmmuhüllung gutes Lösungsmittel ist also ein relativ schlecht solvatisierendes.

Weitere Forderungen an die für die Filmmuhüllung verwendeten Lösungsmittel sind:

- hoher Dampfdruck,
- hoher Reinheitsgrad,
- geringe Explosivität,
- geringe Toxizität und
- geringer Preis.

Die Wahl der günstigsten Lösungsmittel wird immer von einem Kompromiß dieser Forderungen geleitet sein.

Die Auswahl eines Lösungsmittels oder - gemisches nach der Löslichkeit kann für Polymere nach mehreren Gesichtspunkten erfolgen:

- nach der Faustregel: Ähnliches wird von Ähnlichem gelöst,
- qualitativ nach Abschätzung der zwischenmolekularen Kräfte bzw.
- quantitativ nach den Löslichkeitsparametern oder
- empirisch

Ein rein rechnerischer Zugang zur Löslichkeit, wie er für niedermolekulare Verbindungen relativ einfach zu finden ist, ist für Polymere relativ schwer zugänglich. Deswegen enthalten alle diese Konzepte einen großen Anteil an Empirie.

Die Faustregel "Ähnliches wird von ähnlichem gelöst" ist nur erheblich eingeschränkt anwendbar, wenn man die Ähnlichkeit auf eine ähnliche Struktur und damit auf eine enge Affinität bezieht. Zahlreiche Beispiele (73) zeigen, daß in der Struktur unähnliche Verbindungen, wie z.B. Hexan und Aceton miteinander mischbar sind. Die Regel kann dann eher verwendet werden, wenn man sie auf die Ähnlichkeit der zwischenmolekularen Kräfte zwischen den Lösungsmitteln und den Filmbildnern bezieht.

Löslichkeitsparameter (77-80) ermöglichen halbempirisch die Abschätzung der Wechselwirkungen zwischen Lösungsmitteln und dem zu lösenden Stoff. Löslichkeitsparameter sind definiert aus der Quadratwurzel der Kohäsionsenergiedichte e und lassen sich folgendermaßen ableiten. Man verwendet hierzu die Größe

$$e = \frac{(L-RT)}{V}$$

Hierbei stellt L die molare Verdampfungswärme eines Stoffes bei der Temperatur T ($^{\circ}\text{K}$) dar, V das Molvolumen des Stoffes und R die allgemeine Gaskonstante. Die Kohäsionsenergiedichte e ist die auf 1 cm^3 bezogene innere Verdampfungswärme des Stoffes. Sie ist ein Maß für die Gesamtheit der zwischen den Molekülen herrschenden Kräfte. Deshalb wird sie Kohäsionsenergiedichte genannt. Verknüpft man die Kohäsionsenergiedichte mit der Mischungsenthalpie ΔH und definiert $e^{1/2}$ als den Löslichkeitsparameter δ (cal/cm^3) $^{1/2}$ erhält man folgende Gleichung:

$$\Delta H = (\delta_1 - \delta_2)^2 V_1 \phi_2^2$$

(ϕ_2 : Volumenbruch des Polymeren in Lösung)

Diese Beziehung zeigt, daß für Mischungen mit ähnlichen Löslichkeitsparametern die Mischungsenthalpie klein ist, und dies deutet auf eine gute Verträglichkeit hin. Die Werte der Löslichkeitsparameter der Lösungsmittel lassen sich aus deren

Verdampfungsenthalpien berechnen. Die Werte der Polymeren müssen durch vergleichende Messungen der Quellung, der intrinsischen Viskosität u.a. abgeschätzt werden.

Bei der Anwendung der Löslichkeitsparameter geht man davon aus, daß gute oder ausgezeichnete Löslichkeit besteht, wenn die Differenz der Löslichkeitsparameter kleiner als 2 ist. Dies trifft zwar oft, aber nicht immer zu. So löst sich z.B. Polymethylacrylat nicht in tertiärem Butanol, obwohl der Unterschied der Löslichkeitsparameter 0,5 beträgt und Polyethylacrylat löst sich in Methanol, obwohl die Differenz 5,15 beträgt. Deswegen wurden Verbesserungen dieses Ansatzes, wie dreidimensionale Löslichkeitsparameter und die Beachtung des Wasserstoffbrückenindex vorgeschlagen.

Da aber die Herleitung dieser Löslichkeitsparameter nur für unpolare Stoffe gilt, kann auch das ganze Konzept nur hierbei nützlich sein. Bestehen die Wechselwirkungen vorwiegend aus Wasserstoffbrückenbindungen oder Dipol-induzierten Dipolwechselwirkungen, so gelten die Löslichkeitsparameter meist nicht. Verwendet man Mischlösemittel, so ergeben sich deren Löslichkeitsparameter im einfachsten Fall additiv aus den Parametern der Einzelkomponenten:

$$\delta_1^2 = \delta_a^2 w_a + \delta_b^2 w_b \quad (81)$$

a bzw. b = Reinslösungsmittel

w = Massenanteil

Da jedoch die Wirkung der Komponenten im allgemeinen verschieden ist, gilt diese Gleichung nur im Idealfall gleich wirkender Bestandteile. Denn die Komponenten können sich in ihrer Wirkung verstärken oder miteinander in Wechselwirkung treten und damit an Lösekraft verlieren.

Der beste Weg der Auswahl der Lösungsmittel ist, sich über die Art der zwischenmolekularen Kräfte zwischen allen Partnern Gedanken zu machen. Nach den sich hieraus ergebenden Gesichtspunkten läßt sich dann eine Auswahl aus zur Verfügung stehenden Lösungsmitteln treffen (73, 81).

Diese zwischenmolekularen Wechselwirkungen sind:

- abstoßende Wechselwirkungen: Sie entstehen durch Berührung der Elektronenwolken und nehmen mit steigendem Abstand rasch ab ($E \sim 1/r^9$).
- Ionenwechselwirkungen: Dies sind Wechselwirkungen zwischen zwei Ladungen, die durch das Coulombsche Gesetz gegeben sind ($E \sim 1/r$).
- Dipolwechselwirkungen: Sie entstehen zwischen zwei Dipolen als Mittel aller möglichen Orientierungen ($E \sim 1/r^6$).
- Dipolinduzierte Wechselwirkungen: Sie entstehen dadurch, daß ein Dipol in einem zweiten Molekül die Ladungsverteilung verändert und dadurch einen Dipol induziert ($E \sim 1/r^6$).
- Dispersionswechselwirkungen (= London-Wechselwirkungen): Sie entstehen durch wechselseitige Induktion der kleinen Dipole apolarer Moleküle, die durch die zu jeder Zeit andere Konfiguration von Kern und Elektron entstehen ($E \sim 1/r^6$).
- Wasserstoffbrückenbindungen: Sie entstehen zwischen protonenabgebenden Gruppen, wie z.B. -OH, -NH, -SH und Atomen mit freien Elektronenpaaren. Sie sind nicht quantitativ erfaßbar.
- van der Waal'sche Wechselwirkungen: Dies ist der Oberbegriff für alle Wechselwirkungen mit $1/r^6$ Abhängigkeit.

Bei der Verwendung dieser Konzepte ist allerdings zu bedenken, daß es sich bei den magensaftresistenten Filmbildnern um stark inhomogene Polymere handelt, sodaß man häufig auf Lösungsmittelgemische zurückgreifen muß. Zur endgültigen Entscheidung über die zu verwendenden Lösungsmittel müssen die so ausgewählten dann noch empirisch optimiert werden.

Bei der Verwendung von Wasser in Filmbildnersuspensionen oder Latexdispersionen ist das Wasser kein Lösungs- sondern reines Dispersionsmittel. Aus diesem Grund wird es beim Umhüllen nur wenig zurückgehalten und schnell verdunstet. Allerdings müssen hierbei die Filmbildnerpartikel, damit sie während der Filmbildung zu einem zusammenhängenden Film zusammenfließen, un-

terhalb der Glastemperatur, bzw. der Mindestfilmbildetemperatur vorliegen. In dieser Tatsache liegt die Hauptschwierigkeit der Anwendung dieser Verfahren begründet.

Die heute in der Filmmhüllung verwendeten Dispersionsmittel sind in der folgenden Tabelle mit ihren wichtigsten Kenn-
daten vorgestellt.

2.4. Überzugsverfahren

Früher wurden Filmtabletten in rotierenden Kesseln mittels Handauftrag der einzelnen Portionen mit einer Schöpfkelle hergestellt. Seit 1960 werden Versuche unternommen, diesen personalaufwendigen Vorgang zu verbessern und zu automatisieren. Dies führte schließlich zu Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Einsprühtechnik in Umhüllungsvorrichtungen, zur Verbesserung der Trockenluftführung oder zur Entwicklung völlig neuer Umhüllungstechnologien.

2.4.1. Konventionelle Verfahren

Das konventionelle Überziehen fester Arzneiformen geschieht in Dragierkesseln verschiedener Form. Sie können kugel-, birnen-, tulpen-, zwiebel- oder zylinderförmig sein.

Der Nutzinhalt dieser Kessel, berechnet aus der Form und den Abmessungen des Kessels, reicht von 200 g bis zu 600 kg und vereinzelt sogar mehr. Die Kessel bestehen heute hauptsächlich aus Edelstahl. Sie können aber auch aus Glas, Blech oder Kunststoffen bestehen. Kupfer sollte aus toxischen Gründen nicht mehr verwendet werden. Die Kessel sind mit Schikanen wie Kunststoffschienen, Umwälzblechen oder Dragierarmen ausgerüstet, um eine gleichmäßige Befeuchtung und Durchmischung der Kerne zu gewährleisten. Die Neigung der Kessel muß dem Produkt angepaßt werden. Sie hängt von dem Gutfluß, der Kernform, dem Fül-

Lösungsmittel	DK	P (Torr)	$\Delta T (^{\circ}C)$	Fl.P. ($^{\circ}C$)	Ex.G (Vol % in Luft)	MAK (ppm)	VZ	$\delta ((cal/$ $cm^3)^{1/2})$
Wasser	80	17,5	100	-	-	-	80	23,4
Methanol	33,6	96	64-66	11	5,5	200	6,3	14,2
Ethanol	25,0	44	77-80	12	3,5	1000	8,3	12,8
Isopropanol	19,9	32	81-84	13	2	400	10	11,5
sek. Butanol	15,8	12	99-100	24	2,1	100	20	10,8
Aceton	22	180	56-57	<5	2,5	1000	2,1	9,7
Methylethyl- keton	18,8	78	78-81	-1	1,8	200	2,8	9,0
Dichlormethan	9,1	356	39-40	-	13	200	1,8	9,9
Chloroform	4,8	164	59-62	-	keine	50	2,5	9,3
Ethylacetat	6,0	77	76-78	<5	2,1	400	2,9	9,15
Ethylglykol	13,5	38	132-137	42	1,8	200	43	10,5
Butylglykol	9,4	1	167-173	60	1,1	50	160	9,5

Tab. 2: Pharmazeutisch gebräuchliche Dispersionsmittel

DK = Dielektrizitätskonstante bei $20^{\circ}C$;

P = Dampfdruck bei $20^{\circ}C$

ΔT = Siedebereich; Fl.P. = Flammpunkt;

Ex.G. = Explosionsgrenze bei 760 Torr

MAK = Maximale Arbeitsplatz-Konzentration; VZ = Verdunstungszahl (Diethylether = 1)

δ = Löslichkeitsparameter

lungsgrad und der Kesselform ab und liegt zwischen 10° und 90° . Bei der konventionellen Umhüllung ist bzw. war es üblich, eine bestimmte Menge der Umhüllungszubereitung mit einer Schöpfkelle in bestimmten Zeitintervallen auf die rollierenden Kerne zu geben. Getrocknet wird anschließend durch Zufuhr erwärmter Luft (Kaltdragierverfahren) oder dauernd durch beheizte Kesselwände, IR-Lampen o.ä. (Warmdragierverfahren).

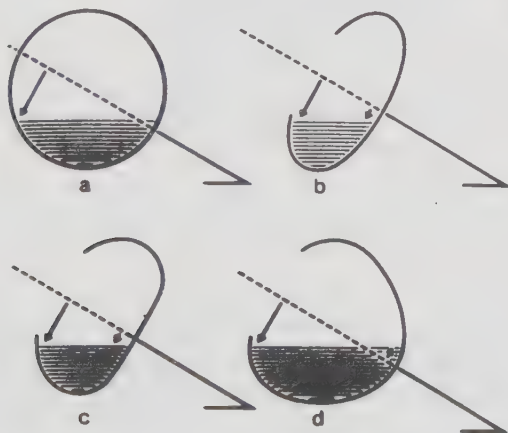


Abb.1: Diverse Dragierkesselformen. a=kugelförmig, b=zwiebel-förmig, c=tulpenförmig, d=birnenförmig. Verläuft die Rotationsachse des Behälters, wie bei den Formen a und d dargestellt, durch das zu umhüllende Gut, dann wird die Eigenbewegung des Gutes durch die gegenläufige Bewegung der Kesselwand am Kesselgrund zum Teil merklich gebremst (nach 82).

In den üblichen Dragierkesseln sollen die Kerne eine kaskadi-sche Bewegung, d.h. eine Umwälzung in geschlossener Masse durch Überböschung durchführen und keine kataraktische Bewegung, d.h. eine Bewegung, die Wurfbahnen folgt. Der Drageur kann hierbei nur die Oberflächenbewegung der Kerne wahrnehmen, die sich in 3 Zonen unterteilen läßt (83):

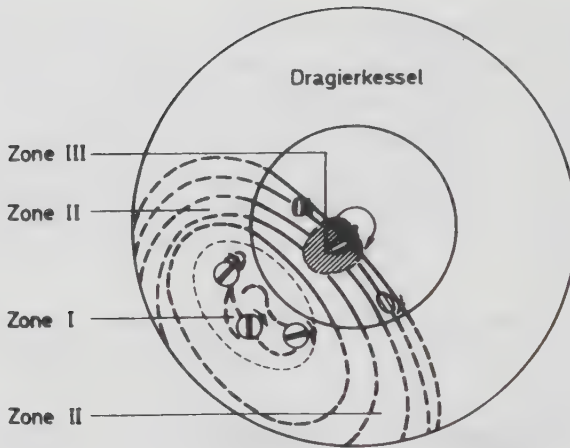


Abb.2: Rollcharakteristik der Kerne im Dragierkessel
(nach 68, 83)

- Zone I: Wirbelzone: Die Kerne führen Kreiselbewegungen aus, ohne Ober- und Unterseite zu vertauschen. Sie verbleiben relativ lange an der Oberfläche und führen dort Schlangenlinienbewegungen aus.
- Zone II: Die Kerne durchlaufen Ellipsenbahnen und werden häufig gedreht. Dabei schleifen sie aneinander. In dieser Zone erfolgt die eigentliche Umwälzbewegung der Kernmasse.
- Zone III: Die Kerne weisen die größte kinetische Energie auf und führen geordnete Fallbewegungen aus. Da hier die Gefahr einer Aggregation am geringsten ist, eignet sich diese Zone besonders für die Zugabe der Umhüllungszubereitung.

Betrachtet man nun die Bewegungen der Kerne an transparenten Dragierkesseln (82), so kann man den räumlichen Verlauf dieser Zonen erkennen. Man sieht nun, daß die Zone I das Ende einer das gesamte Dragiergut durchziehenden bewegungsarmen "toten" Zone ist. In ihr ergeben sich die Hauptprobleme, die bei der Umhüllung auftreten. Auch durch Schikanen lassen sich diese

Probleme nur schwer lösen, da die tote Zone zu weit in der Kernbettmitte liegt.

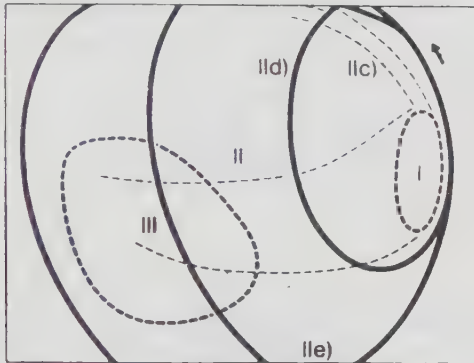


Abb.3: Schematische Darstellung der Bewegungsabläufe in Dragierkesseln aus der Sicht des Drageurs. Bezeichnung der verschiedenen Bewegungszonen nach Schneider u. Speiser (82).

2.4.2. Apparative Verbesserungen der konventionellen Verfahren

2.4.2.1. Sprüh- und Zerstäubungseinrichtungen

Heute werden Umhüllungszubereitungen, vor allem die Lack- oder Filmzubereitungen fast ausnahmslos auf Kerne aufgesprüht. Auf diese Weise wird die gleichmäßige Bildung dünner Überzugsschichten auf die Kerne forciert. Die Zerstäubung aus Düsen erfolgt auf zwei Arten, entweder durch

- Masse- oder Trägheitskräfte, d.h. aus einer Flüssigkeit werden kleine Tröpfchen losgerissen. Man findet dies bei den Fliehkraftzerstäubern, die zu Umhüllungsprozessen

kaum verwendet werden, oder durch

- Oberflächenkräfte, die mit ungleicher Stärke an verschiedenen Stellen der Flüssigkeitsoberfläche angreifen, wenn sich beispielsweise eine Flüssigkeit in Luft bewegt. Daher heißt diese Art der Zerstäubung auch Geschwindigkeitszerstäubung. Ein Tropfen wird dabei zerteilt, wenn der Staudruck seiner Oberfläche größer wird als sein Innendruck.

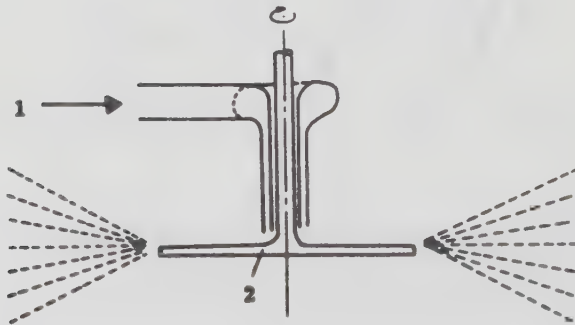


Abb.4: Fliehkraftzerstäuber (1: Zulauf des Naßgutes, 2: Zerstäuberscheibe)

Geschwindigkeitszerstäuber sind die Druck- oder die Druckluftzerstäuber.

- Druckzerstäuber (Einstoffdüsen) pressen die Flüssigkeit unter hohem Druck durch eine Düse und zerstäuben sie dadurch. Die Tröpfchen werden kleiner bei Erhöhung des Zerstäubungsdruckes. Da keine Luft in den Sprühstrahl eintritt, erfolgt keine Nebelbildung. Einstoffdüsen eignen sich besonders für größere Ansätze (ab 50 kg) und arbeiten mit einem Massedruck von 5-15 MPa (50-150 atm).

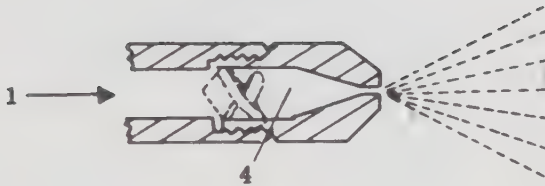


Abb.5: Druckzerstäuber (Einstoffdüse)
(1: Zulauf des Naßgutes, 4: Drallkammer)

- Druckluftzerstäuber (Zweistoffdüsen) zerstäuben die Flüssigkeit durch komprimierte Luft. Die Tröpfchengröße nimmt ab durch eine zunehmende Gasmenge pro Zeit und sie nimmt zu durch Erhöhung der Umhüllungsflüssigkeitsmenge pro Zeit oder durch Erhöhung der Dichte. Nachteile sind gegeben durch den Lackverlust bei der Nebelbildung und/oder durch Sprühluftrückstau in den Kesseln. Zweistoffdüsen werden vor allem für kleinere Ansätze verwendet und arbeiten in der Regel mit 0,15 - 0,30 MPa Luftdruck. Sie eignen sich besonders zum Versprühen von Lacksuspensionen, da trotz großer Düsenöffnungen kleine Tröpfchen entstehen und so ein Verstopfen der Düse verhindert wird.

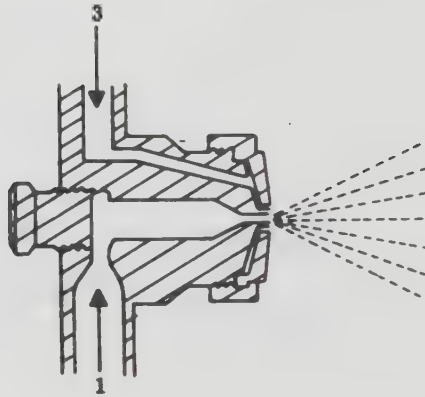


Abb.6: Druckluftzerstäuber (Zweistoffdüse)
(Zulauf des Naßgutes, 3: Zufuhr der Druckluft)

Bei Zweistoffdüsen gliedert sich der Zerstäubungsstrahl nach Verlassen der Düse in eine Nutz- und eine Streuzone.

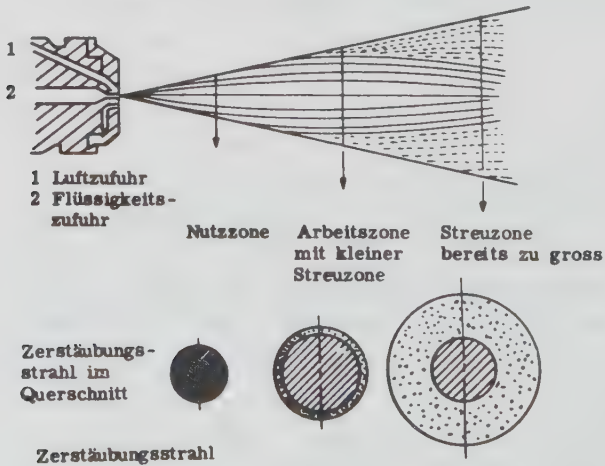


Abb.7: Zerstäubungsstrahl einer Zweistoffdüse

Die Nutzzone ist der Bereich, in welchem der Strahl voll ausgebildet ist. Sie ist zwar am wirtschaftlichsten, aber die Tröpfchen sind stark überschichtet und der Strahldruck kann die aufgetragene Lacklösung verdrängen und so für ein früheres Ausfallen der Filmbildner sorgen. Die Streuzone wird von den Tröpfchen gebildet, die sich vom Hauptstrahl abspalten und wird mit zunehmender Entfernung von der Düse größer. Die Arbeitszone sollte im Bereich der Nutzzone mit kleiner Streuzone liegen, um Überzüge mit möglichst glatter Oberfläche zu erhalten.

2.4.2.2. Automatisierung

Zur Steuerung der Arbeitsprozesse

- Aufsprühen,
- Rollieren und
- Trocknen

beim Überziehen fester Arzneiformen bieten sich drei Grundprinzipien an (84-86):

- Regelung über Zeitschaltuhren oder über Lochstreifen, Steuerschablonen etc. Die Programme müssen nach Erfahrungswerten vorgegeben sein (87-90).
- Regelung durch Bestimmung der Abluftfeuchte (91,92) und/oder Regelung durch Temperaturbestimmung im Gut oder in der Abluft (Temperaturabsenkung durch Verdampfung (93)).

Da die Regelung über die Temperatur letztlich auch eine Feuchterege lung ist, lassen sich auch beide Verfahren kombinieren und äußere Faktoren wie Raumtemperatur und Luftfeuchte einbeziehen. Hierin liegt der große Vorteil der Produktregelung gegenüber der Zeitregelung, denn sie garantiert bei voller Funktionsfähigkeit aller Systeme das Gelingen jeder Charge, da hier nicht gesteuert, sondern geregelt wird.

2.4.2.3. Tauchschriftverfahren

Dem Tauchschriftverfahren (94,95) liegt der Gedanke des Einblasens der warmen Trockenluft und des Absaugens der mit Feuchte beladenen Abluft direkt in den rollierenden Kernen zugrunde. Hierdurch soll die Wärmeenergie der Trockenluft besser ausgenutzt werden.

Bei diesem Verfahren taucht ein perforiertes Zweikammernsystem direkt in die Kernmasse ein und ermöglicht intensiven Austausch von Zu- und Abluft. Die Zuführung der Umhüllungszubereitung erfolgt über Düsen, die 20 cm oberhalb des rollierenden Gutes angebracht sind. Durch die günstigere Luftströmung und den besseren Wärmeübergang ergeben sich kürzere Trocknungszeiten. Außerdem wird auch eine sichere Anwendung wäßriger Systeme zur Herstellung magensaftresistenter Arzneiformen ermöglicht.

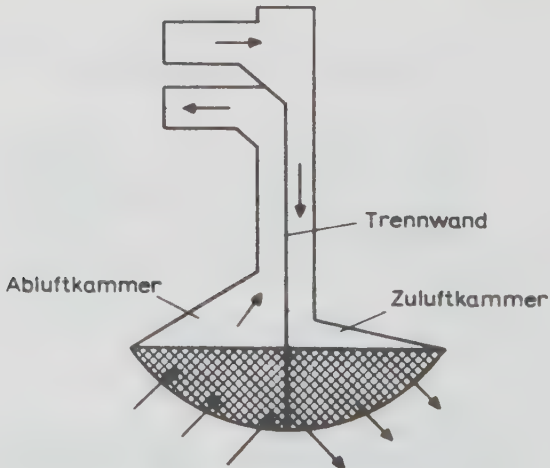


Abb.8: Tauchschriftverfahren

2.4.2.4. Tauchrohrverfahren

Eine Tauchrohranlage (96-99) besteht aus einem kombinierten Sprüh- und Zuluftsystem, das in übliche Dragierkessel eingebracht wird.

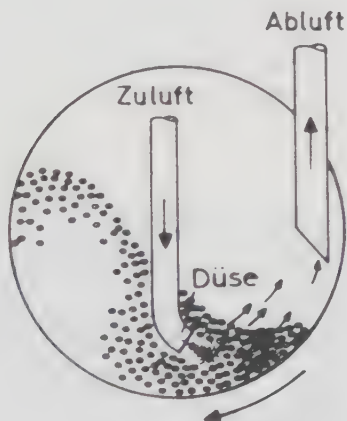


Abb.9: Tauchrohrverfahren

Es handelt sich hierbei um ein in das Kernbett eintauchendes, verlängertes Zuluftrohr, in dessen Mündung eine Düse montiert ist. Durch diese Düse wird die Umhüllungszubereitung kontinuierlich eingesprüht. Das gleichzeitige Einblasen von Trockenluft mitten in das Gut führt zu einer relativ schnellen Trocknung. Dies ist eine gute Voraussetzung für die Applikation wäßriger Umhüllungszubereitungen. Der Luftsack im Kernbett vor der Mündung des Luftrohres und damit vor der Düse, begrenzt den Sprühabstand und erfordert deshalb eine Spezialdüse mit möglichst großflächigem Sprühstrahl. Der Einsprühort unter der Gutoberfläche verhindert Verluste durch Sprühnebel. Allerdings müssen die Kerne vielfach vorisoliert werden, um die Staubbildung durch zu großen Abrieb, verursacht durch das eintauchende Rohr, zu verhindern.

2.4.2.5. Perforierte Kessel

Perforierte Kessel sind eine besondere Ausführung des üblichen Dragierkessels (100-102). Es handelt sich um zylinderförmige Kessel mit Sprüheinrichtung im Inneren, deren Wand perforiert ist. Durch den perforierten Kessel und die Luftführung von oben durch das Gut, wird der sich entwickelnde Staub mit der Luft abgesaugt. Durch Leitschaufeln wird der notwendige Misch-effekt der Kerne erzielt. Die Kapazität der im Handel befindlichen Geräte, den Accela-cota[®]-Dragieranlagen, beträgt 15-150 kg Füllmenge.

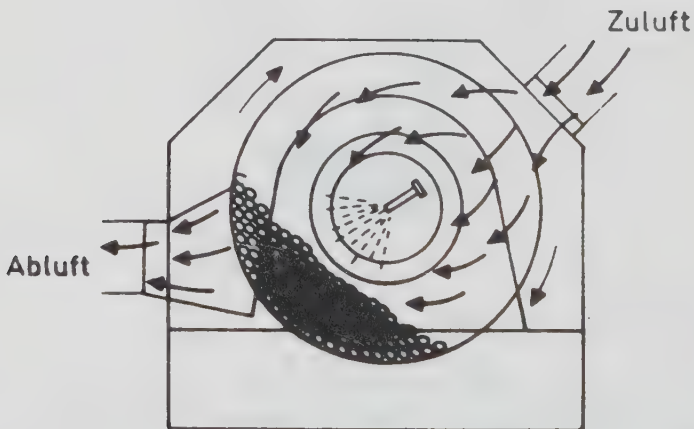


Abb.10: Perforierter Kessel (Accela-cota[®], Manesty Maschiners LTD., Speke, Liverpool)

2.4.2.6. Luftkanalkessel

Die Kessel mit Luftkanälen (103) bestehen aus einer horizontal montierten, zylindrischen Trommel. Am Außenmantel sind neun Luftzufuhrkanäle untergebracht. Durch sie wird die Trocknungs-

luft so zugeführt, daß immer nur diejenigen Kanäle Luft führen, die sich hinter dem Kernbett befinden. Die Sprüheinrichtung wird von der Rückseite her in den Kessel eingeführt. Da auch die Vorderseite des Kessels verschlossen werden kann, handelt es sich hier um ein geschlossenes System. Im Handel ist hier der sogenannte Driacoater[®].

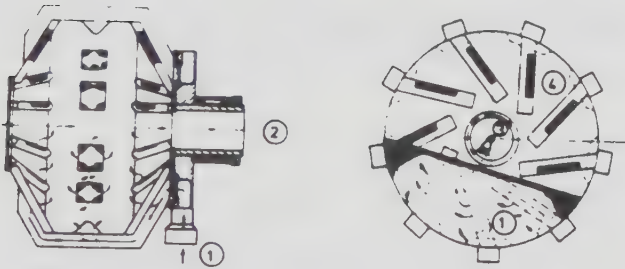


Abb.11: Luftkanalkessel (Driacoater[®], 1 Zuluft, 2 Abluft, 3 Sprüheinrichtung, 4 Perforierung Schikanen)

2.4.2.7. Vacuum-Filmcoating-Anlage

Von der Firma Glatt (Binzen/Lörrach) wurde eine Vacuum-Anlage entwickelt (104,105). In ihr können auch die Lösungsmittel der Umhüllungszubereitungen in einem nachgeschalteten Zwei-Kreis-Kondensator-System abgeschieden und rückgewonnen werden. Dies ermöglicht einerseits ein umweltfreundlicheres Überziehen und andererseits das Auftragen von Wirkstoffen zusammen mit der Umhüllungszubereitung. Es handelt sich bei diesem Gerät um eine waagrecht gelagerte Dragiertrommel aus Edelstahl mit

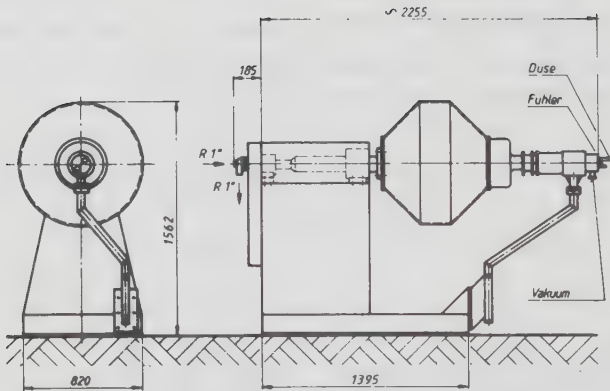


Abb.12: Vakuum-Filmcoating-Anlage

Doppelkonusform. Die Sprühvorrichtung wird durch eine gleitende Abdeckung auf der vorderen Öffnung des Dragierkessels eingeführt, gesprüht wird durch eine Einstoffdüse. Die Beheizung des Dragiergutes kann nicht über Luft erfolgen, sondern durch den doppelwandig gebauten und dadurch heiz- und kühlbaren Kessel. Eine Vakuumpumpe ermöglicht eine Evakuierung bis auf 10 Torr. Das Gerät hat ein Fassungsvermögen von, je nach Typ, 1 oder 60 kg Füllmenge. Trotz des normalerweise schlechten Wärmeübergangs im Vakuum werden mit dieser Anlage gute Ergebnisse erzielt (104).

2.4.3. Luftsuspensionsverfahren

Bei Luftsuspensionsverfahren (106-111) werden die zu umhüllenden festen Arzneiformen in einer strömenden Gasphase suspendiert und dabei mit der Umhüllungszubereitung besprüht. Je nach Strömungsgeschwindigkeit der Gasphase spricht man von

durchströmter Schütttschicht, Fließbett oder Wirbelschicht, sowie von Flugschicht oder Flugstaubwolke. Den Grenzpunkt zwischen Schütttschicht und Fließbett bzw. Wirbelschicht nennt man den Lockerungspunkt, da bei den darunterliegenden Gasgeschwindigkeiten sich die Feststoffpartikel noch dauernd berühren

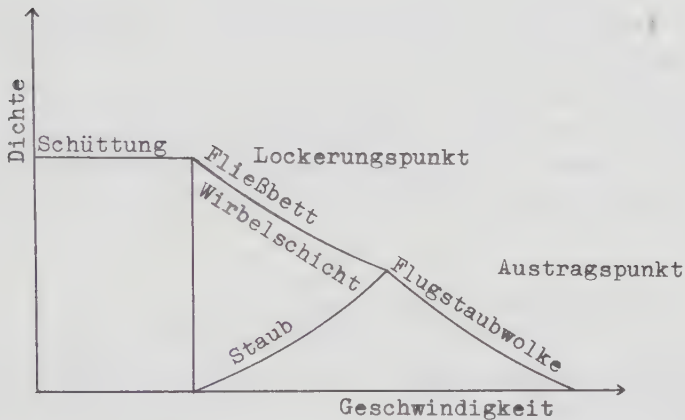


Abb.13: Zustände von Schüttgutschichten beim Durchströmen mit Gasen

und die Schütttschichthöhe konstant bleibt. Bei Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeiten über den Lockerungspunkt beginnen die Teilchen zunächst zu schweben, die Schütttschicht wird fluidisiert und geht in ein Fließbett über. Bei noch stärkerer Erhöhung der Gasgeschwindigkeiten dehnt sich die Feststoffphase noch weiter aus, die Feststoffteilchen führen immer heftigere Bewegungen um ihre ursprüngliche Lage aus und beginnen sich immer stärker zu durchmischen. Diesen Zustand nennt man Wirbelschicht. Der die Wirbelschicht nach oben begrenzende Punkt heißt Austragspunkt. Ab hier ist die Gasgeschwindigkeit so hoch, daß sie imstande ist, das suspendierte Festgut als Flugstaubwolke auszutragen.

Bei Umhüllungsverfahren wird in der Regel in den verschiedenen Formen von Fließbetten oder Wirbelschichten gearbeitet. Für die Gleichmäßigkeit der Überzüge ist es vorteilhaft, durch geeignete Einbauten auf die Gutbewegung Einfluß zu nehmen. Nachteil der Luftsuspensionsverfahren ist die meist nicht unerhebliche mechanische Beanspruchung der zu umhüllenden festen Arzneiformen. Ihr hauptsächlichster Vorteil ist der ausgezeichnete Trockeneffekt durch den guten und raschen Wärme- und Stoffaustausch. Bei den Luftsuspensionsverfahren kann die Umhüllungszubereitung im Gegen- oder Gleichstromprinzip von oben auf oder direkt in das Gut eingesprüht werden. Bei Einsprühung unter die Gutoberfläche geht weniger Sprühnebel durch Absaugung verloren. In der pharmazeutischen Praxis haben sich hauptsächlich folgende Verfahren durchgesetzt:

2.4.3.1. Wurster-Verfahren (106-111)

Das charakteristische Merkmal dieses Verfahrens ist das eingebaute Führungsrohr, in dem das zu umhüllende Gut vom Trägergas, welches von unten durch einen Siebboden strömt, zunächst relativ schnell und in weitgehend laminarem Fluß nach oben

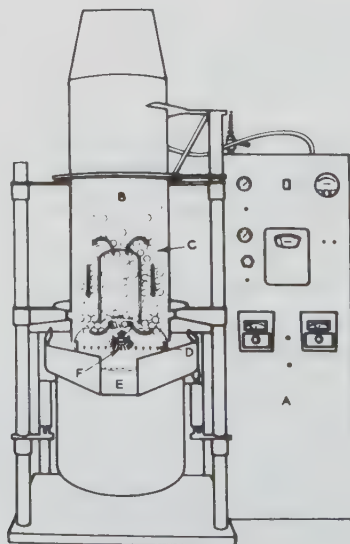


Abb.14: Wurster-Verfahren

bewegt wird. In diesem Schritt und an dieser Stelle des Verfahrensablaufes wird die Umhüllungszubereitung eingesprüht. Von dem intensiven Gasstrom werden die Tröpfchen der Umhüllungszubereitung beinahe augenblicklich an den Partikeloberflächen angetrocknet. Anschließend entspannen sich die Phasen und trennen sich teilweise. Die Feststoffpartikel fließen nach außen und dann der Schwerkraft folgend im exzentrischen Apparateteil abwärts. Dabei werden die besprühten Partikel von einem geringeren Gasstrom weitergetrocknet. Das Gros des Träger- und Trockengases strömt nach Aufgabenerfüllung und Abtrennung durch einen Luftfilter oder Sieb nach oben aus der Apparatur. Unten wird das Gut wieder in das zentrische Führungsrohr eingespeist, der Kreislauf beginnt von neuem, bis Schicht für Schicht eine homogene Umhüllung entstanden ist.

2.4.3.2. Glatt-Zeller-Verfahren (102)

Die charakteristischen Konstruktionsmerkmale dieser Geräte sind kegelförmige, sich nach oben verjüngende Spezialbehälter, die sich üblicherweise in Wirbelschichtgranulatoren einsetzen

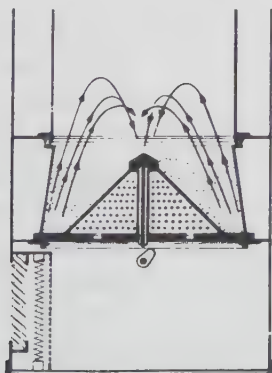
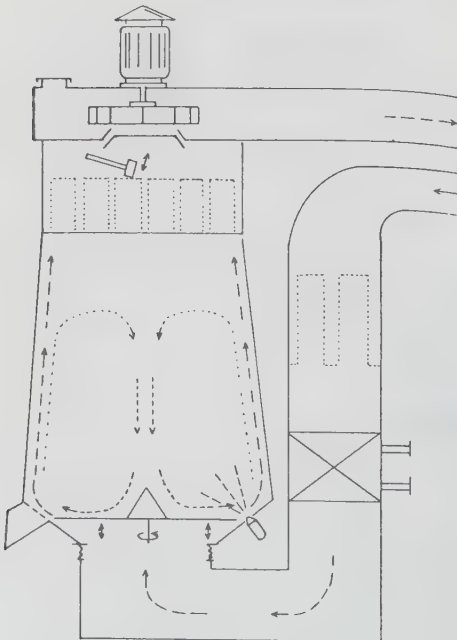


Abb.15: Glatt-Zeller-Verfahren

lassen. In der Mitte des Behälters steht ein Kegel, an dessen Spitze drei radial sprühende Düsen angebracht sind. Ringförmig am Boden um den Kegel befinden sich die Lufteinlaßkanäle, die schräg angeordnet sind, sodaß ein um den Kegel rotierendes Wirbelbett erzeugt wird. Die Kerne werden durch die einströmende Luft angehoben und nach innen geworfen. Sobald die Schwerkraft überwiegt, gleiten sie nach unten, über den perforierten und luftdurchströmten Kegel wieder zurück, und kommen so erneut in den Umhüllungskreislauf. Bei diesem Verfahren kann auch bei sehr hohen Strömungsgeschwindigkeiten in der Flugschicht gearbeitet werden, wenn z.B. sehr klebrige Umhüllungsformulierungen dies erfordern. Dabei ist jedoch darauf zu achten, daß der Austrag des Gutes durch geeignete Sieb- gewebe verhindert wird.

2.4.3.3. Rotor-Verfahren (109)



Die neueste Entwicklung auf diesem Gebiet zur Optimierung der Gutbewegung sind heb- und senkbare Bodenrotoren, die in Wirbelschichtapparaturen eingebaut werden. Auch hierbei verzüngen sich die Behälter konisch nach oben hin. Das hervorstechendste Merkmal dieser Verfahrensvariante zur Umhüllung von festen Arzneiformen ist die teilweise Entlastung der Luftströmung durch den

Abb.16: Rotor-Verfahren

Rotor von ihrer Trägeraufgabe. Durch das sinnvolle Zusammenwirken von Auftrieb, Gravitation und Zentrifugalkraft wird die Optimierung des Gasstromes als Trockenmittel erleichtert. Durch Heben und Senken des Rotors wird ein ringförmiger Luftspalt stufenlos geschlossen und geöffnet. Die Luftströmung läßt sich hierdurch sehr präzise steuern.

2.5. Bewertungsmöglichkeiten der Filme und Filmüberzüge

Für das Verhalten der überzogenen Arzneiformen spielen sowohl die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Kerne, als auch die der Hüllen eine Rolle. Hierbei können beide mit rein chemisch-analytischen Verfahren untersucht und beurteilt werden wie Wirkstoffgehalt, Gehalt an freien Carboxylgruppen, Gehalt an anderen Substituenten, Verunreinigungen etc. Diese Verfahren sollen im folgenden ausgeklammert werden. Es werden nur Bewertungskriterien von pharmazeutisch-technologischer Bedeutung besprochen.

2.5.1. Prüfungen an ausgegossenen bzw. isoliert geformten Filmen und an reinen Filmbildnern

Ob eine Umhüllungszubereitung nach dem Aufsprühen einen guten Film ergibt, ob sie sich zum Umhüllen bestimmter Kerne eignet und welche Eigenschaften die fertigen Arzneiformen dann aufweisen, läßt sich bis zu einem gewissen Grad durch Prüfungen an ausgegossenen Filmen und an filmbildenden Ausgangsmaterialien abklären. Diesen Prüfungen ist allerdings mehr orientierende Aussagekraft zuzumessen. Bestimmte Eigenschaften, wie beispielsweise die Wasserdampfdurchlässigkeit, ändern sich je nach Technik des Filmauftrags (87), sowie anderen verfahrensbedingten Variablen. Auch die Eigenschaften der Kerne, wie deren Porosität, haben Einfluß auf die Endform. Deswegen kann auf Prüfungen der fertigen umhüllten Arzneiformen zur Beurtei-

lung nicht verzichtet werden. Die relevanteren Vorteste an ausgegossenen Filmen und an reinen Filmbildnern werden nachfolgend erläutert.

2.5.1.1. Lösungsverhalten

Zur Beurteilung eines geforderten Lösungsverhaltens von Polymeren für die pharmazeutische Praxis wird im allgemeinen die Lösungsgeschwindigkeit herangezogen. Unter der isothermen Lösungsgeschwindigkeit eines Filmes oder Filmüberzuges versteht man diejenige Substanzmenge in mg oder μg , die sich von einer Filmoberfläche von 1 cm^2 in einem wäßrigen Medium bei 37°C in einer Minute löst (88). Ihre Dimension ist $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \times \text{min}$. Um magensaftresistente Filme zu charakterisieren, bedient man sich auch der pH-abhängigen Lösungsgeschwindigkeit. Hierbei ergibt sich bei Auftragung der Löslichkeitsgeschwindigkeit gegen den pH-Wert des Auflösungsmediums im allgemeinen eine sigmoide Kurve.

Zur Bestimmung der pH-abhängigen Löslichkeit und Löslichkeitsgeschwindigkeit sind verschiedene Methoden anwendbar.

Die einfachste Methode ist, isolierte Filme in Pufferlösungen einzulegen und ihre Auflösung optisch zu beobachten. Das pH-Minimum, bei dem der Film sich innerhalb von 24 Stunden noch löst, wird der Lösungs-pH des Filmes genannt (113-115).

Es können auch im Film inkorporierte Farbstoffe benützt werden, um die Auflösung zu verfolgen (116).

Die genaue Lösungsgeschwindigkeit wird bestimmt durch Einlegen der Filme in Pufferlösungen während einer bestimmten Zeit und anschließendes Zurückwiegen (117) der gelösten Anteile.

Ebenfalls lassen sich durch pH-Stat-Methoden die Lösungsgeschwindigkeiten von Filmen ermitteln. Hierzu werden die Filme in die Auflösungsmedien eingelegt. Der pH des Auflösungsmediums wird automatisch mit Hilfe eines Kombititrators durch Zugabe von 0,5 N-NaOH konstant gehalten und der Verbrauch an

NaOH über die Zeit registriert. Bestimmt man zuerst durch einfache Titration den Basenverbrauch von einem Gramm Polymer, so läßt sich hiermit und aus den Titrationskurven des Kombi-titrators die Lösungsgeschwindigkeit des Filmes berechnen.

Wegen der Uneinheitlichkeit der Methoden lassen sich nicht alle publizierten diesbezüglichen Ergebnisse miteinander vergleichen. Nach bisherigen Untersuchungen können sich folgende Einflüsse auf das Lösungsverhalten der Filmbildner auswirken:

- Weichmacher beeinflussen die Lösungsgeschwindigkeit kaum (117).
- Pigmente können die Auflösung von Filmbildnern beschleunigen (117)
- Salze in nicht gepufferten Auflösungsmedien beeinflussen die Auflösung. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang zwischen dem Logarithmus der Auflösungsgeschwindigkeit und dem pKa-Wert der sauren Komponente der Salze sowie zwischen der Auflösungsgeschwindigkeit und der Konzentration der Salze (119).
- Die Pufferkapazität des Auflösungsmediums beeinflußt die Auflösung der Filmbildner (120).
- Bei bestimmten Wirkstoffen, wie z.B. Aspirin, kann eine thermische Gelbildung an der Berührungsfläche Film-Tablette eintreten, die die Auflösung verzögert und die temperaturabhängig ist (121).

2.5.1.2. Mechanische Eigenschaften der Filme

Dehnbarkeit, Sprödigkeit, Plastizität, Elastizität und Härte eines Filmes sind von großer praktischer Bedeutung, da sie die Widerstandsfähigkeit der Filme gegen mechanische Beanspruchungen beeinflussen. Ein Einblick in den Mechanismus der Formänderung ergibt sich aus Spannungs-Dehnungskurven. Je nach dem Verlauf der hieraus entstehenden Kurven kann man die Filme in spröde oder zähe bzw. harte oder weiche Filme einteilen.

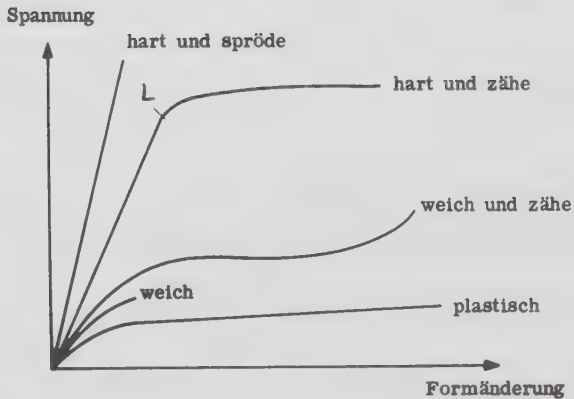


Abb.17: Spannungs-Dehnungs-Kurven für makromolekulare Filmbildner

Eine typische Spannungs-Dehnungskurve verläuft folgendermaßen: Der Anfangsbereich der Kurve ist ein linearer Anstieg. Er entspricht einer elastischen Verformung. Ein zähes Material wird vom Knickpunkt L an plastisch verformt (horizontales Kurvenstück), bis schließlich die Bruchgrenze erreicht wird. Ein sprödes Material läßt sich nicht plastisch verformen und bricht deshalb schon am Knickpunkt L. Harte Materialien erreichen den Knickpunkt erst bei hohen Spannungen, während weiche Materialien schon durch geringe Spannungen plastisch verformbar sind. Die für den Bruch der Filme benötigte Energie ergibt sich aus der Fläche unter der Kurve. Sowohl durch Zugbeanspruchung, als auch durch gleichförmige Drehbeanspruchung, lassen sich ähnliche Aussagen treffen.

Folgende z.T. widersprüchliche Erkenntnisse lassen sich aus der Übersicht der Ergebnisse solcher Messungen ableiten:

- Zellulosederivate bilden Filme größerer Reißfestigkeit und Dehnbarkeit als Acrylharzfilme (117),

- ein Weichmacherzusatz bedingt eine Abnahme der Reißfestigkeit und eine Zunahme der Dehnbarkeit, wie es aus der Wirkungsweise der Weichmacher zu erwarten ist (117),
- Pigmentzusatz verursacht eine geringere Dehnbarkeit und eine Abnahme der Reißfestigkeit (117),
- die Elastizität der Filme ist, sofern vorhanden, weitgehend unabhängig von den Molekulargewichten der Filmbildner (122) bzw. als widersprüchliche Aussage
- die Filme werden mit steigendem Molekulargewicht härter und weniger elastisch (123),
- je flexibler die Polymerkette, desto elastischer ist der Film (71),
- je kristalliner das Polymer, desto härter und spröder ist der Film (71).

2.5.1.3. Benetzungsverhalten der Umhüllungszubereitungen

Haftfestigkeit und Gleichmäßigkeit eines Filmes werden durch Kräfte beeinflusst, die zwischen Umhüllungszubereitung und Kern der Filmtablette wirken. Deswegen lassen sich mit Hilfe des Benetzungsverhaltens Umhüllungszubereitungen für bestimmte Kerne optimieren. Als Maß für das Benetzungsverhalten dient der Kontaktwinkel.

Der Kontaktwinkel wird klein, wenn die Tablettenoberfläche gut benetzt wird, wenn also die Tröpfchen gut spreiten. Die Größe des Randwinkels ist durch die Young-Dupre-Gleichung gegeben:

$$\gamma_{sv} - \gamma_{sl} = \gamma_{lv} \cdot \cos \theta$$

θ = Randwinkel

γ_{sv} = Oberflächenspannung des Festkörpers

γ_{lv} = Oberflächenspannung der Flüssigkeit

γ_{sl} = Grenzflächenspannung zwischen Flüssigkeit und Festkörper
(nicht direkt meßbar)

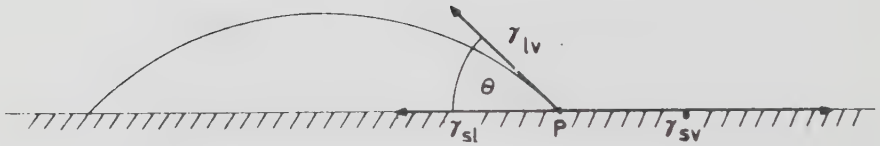


Abb.18: Kontaktwinkel θ bei unvollständiger Benetzung eines Festkörpers durch eine Flüssigkeit

Nach dieser Gleichung läßt sich durch Messung von Rand- und Kontaktwinkel die Oberflächenspannung eines festen Stoffes abschätzen. Mißt man die Winkel mit verschiedenen Flüssigkeiten und trägt den Kosinus des Kontaktwinkels als Funktion der Oberflächenspannungen der Flüssigkeiten auf, so ergibt sich eine Gerade. Der Abszissenwert des Schnittpunktes der Geraden mit $\cos \theta = 1$ wird die kritische Oberflächenspannung der Benetzung γ_c genannt. Eine Flüssigkeit mit einer Oberflächenspannung, die kleiner als γ_c ist, benetzt den entsprechenden Festkörper (124-128).

Bestimmt werden die Kontaktwinkel durch:

- direktes Ausmessen mit Fernrohrgoniometern (129-130),
- Messungen der Penetrationsgeschwindigkeit einer Flüssigkeit in ein Pulver nach folgender Formel (131):

$$L^2 = \frac{R \cdot \gamma \cdot t}{2\eta} \cdot \cos \theta$$

- L : Länge des Eindringens in der Zeit t
R : mittlere Porenweite des Pulverbettes
Y : Oberflächenspannung der Flüssigkeit
n : Viskosität der Flüssigkeit

- Messung der maximalen Höhe eines Tropfens auf einem gesättigten Pulverbett (132,133)

Aus solchen Kontaktwinkelmessungen lassen sich folgende Schlüsse zusammenfassen:

- Kleinere Kontaktwinkel ergeben glattere Filmüberzüge (134,135)
- der Kontaktwinkel wird kleiner durch Herabsetzen der Tablettenporosität (134),
- der Kontaktwinkel wird kleiner durch Herabsetzen der Konzentration an Filmbildner (134),
- Pigmente haben keinen Einfluß auf den Kontaktwinkel (134),
- Lösungsmittel mit hohem Siedepunkt und großer Dielektrizitätskonstante verkleinern den Kontaktwinkel (134,135),
- je höher die kritische Oberflächenspannung der Tablette ist, umso besser ist die Haftung des Filmes auf der Tablette (136,137),
- je kleiner der Kontaktwinkel ist, umso besser ist die Haftung des Filmes auf der Tablette (138).

2.5.1.4. Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit

Zur Beurteilung der Schutzwirkung einer Umhüllung für den Kern ist u.a. die Kenntnis der Durchlässigkeit des Überzuges für gasförmige Stoffe wichtig. Die Gasdurchlässigkeit q ($\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot \text{d} \cdot \text{atm}$) (139) ist definiert als das auf 0°C und 760 Torr umgerechnete Volumen eines Gases, das während eines Tages bei einer bestimmten Temperatur und einem bestimmten Druckgefälle durch 1 m^2 des zu prüfenden Filmes bzw. einer Folie hindurchgeht. Sie wird berechnet nach der Formel:

$$q = \frac{T_o \cdot 10^4 \cdot P_u}{P_o T A P_b - P_u} \quad 24 Q \quad \frac{\Delta x}{\Delta t}$$

P_o = Normaldruck in atm

T_o = Normaltemperatur in $^{\circ}K$

T = Versuchstemperatur in $^{\circ}K$

A = Probenfläche

Δt = Zeitintervall in h zwischen zwei Messungen

P_u = Druck im Prüfraum zwischen Probe und Quecksilberfaden

P_b = Atmosphärendruck in atm

Q = Querschnitt der Meßkapillaren in cm^2

$\frac{\Delta x}{\Delta t}$ = Absinkgeschwindigkeit des Quecksilberfadens in cm/h

Das Gerät zur Bestimmung der Gasdurchlässigkeit besteht aus einem Metallkopf, der durch Einspannen der zu prüfenden Folie in zwei Kammern unterteilt ist. Durch die obere Kammer wird der Gasstrom geleitet. Je nach Durchlässigkeit der Prüffolie bzw. des Prüffilmes diffundiert ein Teil des Gases in die untere Kammer und erhöht dort den Druck.

Analog wird die Wasserdampfdurchlässigkeit WDD ($g/m^2 d$) (140) als die Menge Wasserdampf in g definiert, die an einem Tag unter festgelegten Bedingungen durch $1 m^2$ Probenfläche hindurchtritt. Ihre Berechnung erfolgt nach der Formel

$$WDD = \frac{24 \Delta m}{\Delta t A} \quad 10^4$$

Δm : Gewichts Differenz der beiden letzten erfolgten Wägungen in g

Δt : Zeitspanne zwischen den beiden letzten Wägungen in h

A : Probenfläche

Bei der Apparatur zur Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit

handelt es sich um eine mit Adsorptionsmittel gefüllte Schale, die durch den Film verschlossen wird. Sie wird in einem Feuchtigkeitsklima gelagert und in bestimmten Zeitabständen gewogen.

Ein anderes Verfahren zur Bestimmung der Wasserdampfdurchlässigkeit ist das Verfahren nach Lyssi (141). Hierbei trennt der Film zwei Prüfräume, die beide jeweils einen Feuchtemeßfühler enthalten. Wird der eine Prüfraum feuchtegesättigt, so ist die Zeit für eine bestimmte Feuchtigkeitszunahme im anderen Prüfraum je nach Feuchtigkeitsgefälle ein Maß für die Wasserdampfdurchlässigkeit.

Die Diffusion von Gasen oder Dämpfen verläuft in drei Phasen:

1. Adsorption der Gasmoleküle an der Oberfläche des Films entsprechend ihrer chemischen Affinität,
2. Diffusion durch den Film, und
3. Desorption an der anderen Seite des Films.

Wie die meisten Diffusionsvorgänge folgen auch diese dem ersten Fick'schen und dem Henry'schen Gesetz. Für diese Bestimmungen ist es daher sinnvoll, diese beiden Gesetze zu der folgenden einfachen Permeabilitätsgleichung zu kombinieren:

$$P = D \cdot S$$

D = Diffusionskoeffizient aus dem ersten Fick'schen Gesetz

S = Löslichkeitskoeffizient aus dem Henry'schen Gesetz.

Zahlreiche Arbeiten haben die Einflüsse auf Gas- und Wasserdampfdurchlässigkeit von Filmbildnern untersucht. Zusammenfassend läßt sich hierzu folgendes sagen:

- Lösungsmittelreste erhöhen die Wasserdampfdurchlässigkeit eines Filmes (143).
- Filme aus organischen Lösungen zeigen höhere Wasserdampfdurchlässigkeiten als solche aus wäßrigen Lösungen (144).
- Weichmacher erhöhen oder erniedrigen, je nach Art und Menge die Wasserdampfdurchlässigkeit, dabei durchläuft die Konzentrationsabhängigkeit ein Minimum (145-147)

- Die Permeabilität P sinkt mit wachsender Kettenlänge der Säurekomponente der Celluloseacetatderivate (137).
- Es besteht eine Proportionalität der Wasserdampfdurchlässigkeit zur Polarität des Filmbildners (148,149).
- Es besteht eine lineare Beziehung zwischen Wasserdampfdurchlässigkeit und Dichte des Films bei doppeltlogarithmischer Auftragung (150).
- Die Permeabilität P ist bei lipophilen Polymeren unabhängig von der Schichtdicke (151,152).
- Mit steigender Kristallinität des Filmbildners fällt die Permeabilität P ab (151,152).
- Mit wachsender Schichtdicke erhöht sich bei nicht lipophilen Filmbildnern linear die Wasserdampfdurchlässigkeit (145).
- Pigmente üben eine Sperrwirkung auf die Durchlässigkeit aus, da sie nicht permeabel sind und so den Querschnitt der Probe und den Diffusionsweg vergrößern (153).
- Sind Pigmente allerdings hydrophil, so begünstigen deren Hydrathüllen die Wasserdampfdurchlässigkeit (117).
- Gesprühte Filme sind permeabler als gegossene (143).
- Die Wasserdampfdurchlässigkeit hängt von der Vorschichte des Films ab (143,154,155).
- Die Wasserdampfdurchlässigkeit hängt von dem zu ihrer Messung verwendeten Adsorptionsmittel ab (156).
- Diethylphthalat und Triethylcitrat als Weichmacher und Talkum erniedrigen die Wasserdampfdurchlässigkeit, während Titandioxid sie erhöht (157,158).

Diese Arbeiten zeigen, daß die Faktoren, welche die Durchlässigkeit von Filmen beeinflussen, äußerst komplex sind. Dabei ist auch zu beachten, daß eventuell sorbiertes Wasser bei hydrophilen Filmen als Weichmacher wirken kann und die Durchlässigkeit somit mit der relativen Luftfeuchte ansteigt (145,154).

2.5.2. Bewertungen der Filmüberzüge auf fertigen
Arzneiformen

2.5.2.1. Arzneibuchuntersuchungen

Außer den arzneibuchüblichen Qualitätsprüfungen werden magensaftresistente Filmtabletten zusätzlich auf ihre Resistenz gegenüber künstlichem Magensaft (0,1 N-HCl mit oder ohne Enzymzusatz) untersucht. Dabei müssen pharmakopoekonforme Filmtabletten diese Behandlung

- 1 Stunde (EuAB in Ausnahmefällen, USP XIX),
- 2 Stunden (EuAB, Ph.Helv. VI) oder
- 3 Stunden (BP, OeAB 9, DAB 7 DDR)

überstehen und anschließend im künstlichen Darmsaft innerhalb von 45-75 Minuten zerfallen.

Bei Arzneistoffen mit biopharmazeutisch kritischen Wirkstoffen ist es vorteilhafter, statt Zerfallsprüfungen die Auflösegeschwindigkeit bzw. die Freisetzungsgeschwindigkeit zu untersuchen. Hierzu stehen eine Reihe von Methoden zur Wahl:

- Rotating Basket (USP XIX) (159),
- Becherglasmethode nach Levy (160),
- Paddle-Methode (USP XX, vorgesehen für EuAB) (160,161),
- Durchflußzellen (162-164),
- Drehkolbenmethode (166),
- Wechseldruckmethode (160) u.a.

Mit diesen Geräten werden die Auflösungsgeschwindigkeiten bzw. Diffusionsgeschwindigkeiten des Arzneistoffes aus den jeweiligen Arzneizubereitungen bestimmt. Die Auflösungsgeschwindigkeiten spielen dann eine Rolle, wenn sie der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Resorption sind.

2.5.2.2. Lösungsmittelreste

Die beim Überziehen von Arzneizubereitungen verwendeten Dispersionsmittel verbleiben zum Teil in der Hülle, zum Teil sogar im Kern oder in der fertigen Arzneiform (166). Die organischen Lösungsmittel lassen sich mit Hilfe gaschromatographischer Untersuchungsmethoden und Wasser durch Karl-Fischer-Titration bestimmen. Der bisherige Stand der Technik zeigt:

- Eine Nachtrocknung bei 30° minimiert die Lösungsmittelrückstände (166),
- Apparaturen mit hohem Luftdurchsatz verringern die Lösungsmittelreste in Filmtabletten (166),
- Kerne mit niedrigerer Porosität ergeben Filmtabletten mit weniger Restlösungsmittel (166),
- Je niedriger die Siedepunkte der Lösungsmittel sind, umso niedriger sind auch ihre Restgehalte in Filmtabletten (166) und
- Lösungsmittelreste verbessern die mechanischen und die Lösungseigenschaften der Filme (167,168).

2.5.2.3. Rauhigkeit der Filmtabletten

Die Rauhigkeit der Oberflächen von Filmtabletten können mit Tastmeßgeräten gemessen werden. Ihr Meßprinzip beruht auf einer Nadel, welche die Oberfläche des Films abtastet und verstärkt aufzeichnet.

- Bei kleinen Ansätzen ergeben Einstoffdüsen rauhere Filme als Zweistoffdüsen (169),
- Polieren der Filmtabletten mit Polyethylenglykolen bewirkt ein Anlösen der Filmoberfläche und dadurch ein Ausglätten derselben (169),
- Höhere Konzentrationen an Filmbildnern in der Überzugslösung ergeben rauhere Oberflächen (169,170),
- Bei Erhöhung des Molekulargewichtes der Filmbildner

durchläuft die Abhängigkeit der Rauhgigkeit vom Molekulargewicht ein Minimum (171),

- Pigmente erhöhen die Rauhgigkeit besonders an den Rändern der Filmtablette (171).

2.5.2.4. Adhäsion der Filme

Die Adhäsion eines Filmes auf der Tablette ist für die Stabilität dieser Arzneiform von großer Bedeutung. Das Messen der Kraft, die benötigt wird, um den Film von der Oberfläche des Films abzuziehen, ist die einfachste Methode der Adhäsionsbestimmung.

Die Verklebung bzw. Verankerung des Films mit der Oberfläche der Tablette verläuft in mehreren Stufen: Zuerst ist es nötig, daß ein intensiver und langer Kontakt der Umhüllungszubereitung mit dem Kern besteht. Die Zeit dieses Kontaktes hängt von der Viskosität der Zubereitung, den Oberflächenenergien und der Oberflächengeometrie des Kernes ab. Ist der Kontakt hergestellt, beginnt die physikalische Adsorption der Zubereitung auf der Oberfläche des Kernes, die sich bei ähnlichen Eigenschaften zwischen Tablette und Zubereitung bis zur Diffusion durch die Oberfläche des Kernes ausweiten kann. Die Adsorption ist begleitet von einer Desorption anderer Gase oder Flüssigkeiten an der Kernoberfläche. Jeder dieser Prozesse verläuft gleichzeitig und ist unterschiedlich zeitabhängig. Welcher Prozeß überwiegt, hängt von den verschiedenen Bedingungen ab (172-176).

- Eine Erhöhung der Oberflächenspannung der Tablette bewirkt eine Erhöhung der Haftung des Films (136). -
- Je kleiner der Kontaktwinkel der Zubereitung auf der Tablette ist, umso besser haftet der Film auf der Tablette (138).
- Je geringer die Differenz der Lösungsmittelparameter zwischen Polymer und Lösungsmittel ist, umso stärker ist die Haftung des Films, da durch die größere

Wechselwirkung zwischen Filmbildner und Lösungsmittel, bedingt durch die damit verbundene langsamere Trocknung, ein längerer Kontakt des noch flüssigen bis halbfesten Films mit der Tablette besteht (138).

- Auf allen Seiten der Filmtabletten ist die Haftung des Films gleich groß (177,178).
- Je höher der Kompressionsdruck ist, mit dem die Tabletten hergestellt werden, umso schlechter haftet der Film auf der Tablette (178).
- Weichmacher haben auf die Haftung der Filme keinen signifikanten Einfluß (178).
- Füllstoffe, wie z.B. Titandioxid und Talkum erniedrigen die Haftung des Films (178).
- Je höher die Porosität der Tablette ist, umso besser haftet der Film auf ihr (179).
- Die Abhängigkeit der Haftung des Films von seiner Dicke durchläuft ein Minimum (179).
- Die gemessene Haftung des Films hängt auch von der Meßmethodik, insbesondere von der Geschwindigkeit, mit der der Film abgezogen wird, ab (180,181).

3. Optimierung und Auswahl der Weichmacher

Weichmacher wirken, wie schon in 2.3.2. beschrieben, durch ein Einlagern der Weichmachermoleküle zwischen die Polymerketten. Hierdurch wird deren Beweglichkeit vergrößert, die Glasübergangstemperatur (T_G) des Systems sinkt und das System wird plastisch oder kautschukelastisch. Bei dieser Glasübergangstemperatur geht die glasig erstarrte Polymer-schmelze langsam in den flüssigen Zustand über, d.h. die mikrobrownsche Bewegung der Polymerketten wird zu einer makrobrownschen Bewegung. Für eine gut verlaufende Filmbildung sollten nun die Filmbildner bei den üblichen Dragierbedingungen oberhalb der Glasübergangstemperatur vor-

liegen, denn hierdurch wird ihre Koaleszenz und ihr Vermögen, miteinander zu verfilmen, durch die relativ freie Kettenbeweglichkeit oberhalb von T_G gesteigert, denn eine Durchdringung der Ketten wird möglich. Deshalb muß der Weichmacher für pharmazeutische Zwecke u.a. so ausgewählt werden, daß er in möglichst geringer Konzentration die Glasübergangstemperatur des Filmbildners am stärksten senkt.

Mit Überschreiten der Glasübergangstemperatur ändern sich bei teilkristallinen oder amorphen Polymeren viele physikalische Eigenschaften beträchtlich. Diese Änderungen erfolgen nicht sprunghaft bei einer wohldefinierten Temperatur, sondern vielmehr stetig in einem mehr oder weniger engen Temperaturbereich, sodaß man besser von einem Glasübergangsbereich spricht. Diese Eigenschaften, die auch zur Bestimmung dieses Temperaturbereiches herangezogen werden können, sind z.B. das spezifische Volumen, die spezifische Wärme, die Viskosität des Films, die Kompressibilität, das Elastizitätsmodul, der Brechungsindex, die Dielektrizitätskonstante usw. (182-188). Aber nicht immer kann jede dieser Eigenschaften auf einfache Weise zur Bestimmung des Glasübergangsbereiches herangezogen werden. Außerdem ist der Glasübergangsbereich frequenzabhängig, d.h. je nach Methode werden für eine und dieselbe Probe in gewissen Grenzen voneinander verschiedene T_G 's gefunden. Deswegen sollen in diesem Abschnitt einige Untersuchungsmöglichkeiten dargestellt werden und mit diesen Methoden an zwei typischen Vertretern der untersuchten Filmbildner (HPMCP und Eudragit ^(F)L) zwei typische Weichmacher (1,2-Propylenglykol und PEG 6000) auf ihr Verhalten überprüft werden. Weiterhin soll der in den folgenden Untersuchungen verwendete Weichmacher PEG-400-stearat⁺⁾ genauer auf seine Effektivität überprüft werden.

⁺⁾ (Cremophor S 9, BASF AG, Ludwigshafen)

Bei diesen Untersuchungen kamen folgende Verfahren zur Anwendung:

1. Differential scanning calorimetry (DSC);

Meßprinzip: Messung der Differenz der für Probe und Referenzsubstanz erforderlichen Stromstärken zur Aufrechterhaltung der Temperaturdifferenz Null als Funktion der Temperatur (DSC-2, Perkin-Elmer).

2. Thermo-Mechanische-Analyse (TMA);

Meßprinzip: Messung der Ausdehnung der Probe bzw. der Eindringtiefe eines Stempels als Funktion der Temperatur; (System TMA 500, W.C.Heraeus GmbH, Hanau).

3. Torsionsschwingungsmessung;

Meßprinzip: Anregung der Probe zu einer Torsionsschwingung mit kleiner Amplitude ($\text{ca. } 3^\circ$) und Messung der Schwingungen der eingespannten Probe nach der Anregung. Hieraus erhält man direkt auf elektronischem Wege das Torsionsmodul G' , das logarithmische Dekrement Δ und die Probendehnung als Funktion der Temperatur. (Torsionsautomat, Lonza AG, Fribourg, Schweiz).

Bei der Betrachtung der DSC-Kurven des reinen Eudragit L, dem typischen Vertreter der untersuchten Copolymere, läßt sich ein deutlicher Einfluß des Wassergehaltes feststellen.

Mißt man Eudragit $\textcircled{R}$ L, wie es normalerweise vorliegt, mit einem Wassergehalt von $\text{ca. } 5\%$, so läßt sich um 100°C ein deutlicher, breiter endothermer Peak erkennen, der auf dem Verdampfen des in der Probe enthaltenen Wassers beruht und alle Übergänge des Polymeren verdeckt (s. Abb. 19, obere Kurve). Trocknet man nun das Eudragit $\textcircled{R}$ L im Vakuumtrockenschrank ($\text{ca. } 10^{-2}$ Torr, 5 Tage, 60°C) auf einen Gehalt von $1,1\%$ Wasser, dem maximal erreichbaren Wert (untere Kurve), so flacht der Wasserpeak deutlich ab und es läßt sich ab 130°C eine Glasstufe erkennen. Die ab diesem Glasübergangsbereich beginnende Erweichung zeigt sich auch im entsprechenden TMA-Diagramm, hier allerdings durch die langsamere Heizrate ($5^\circ\text{C}/\text{min}$) und durch die andere Meßanordnung schon ab 100°C .

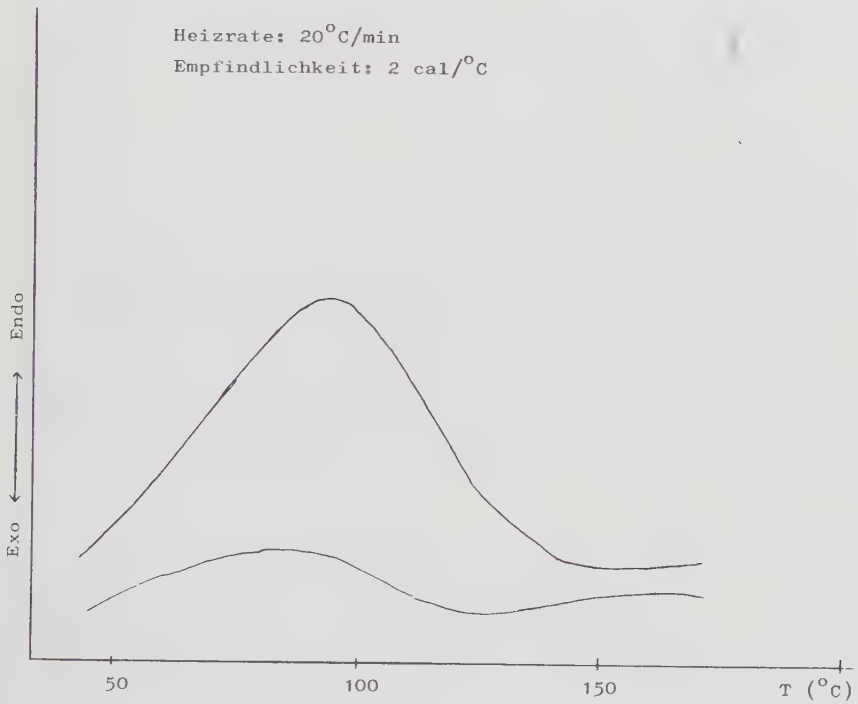


Abb.19: DSC-Messung an Eudragit [®] L verschiedenen Wassergehaltes

Gibt man zu diesem System 20 % 1,2-Propylenglykol als Weichmacher hinzu, so verflüchtigt sich dieses im Verlauf des Trocknungsvorganges, sodaß die folgenden Messungen sich nur noch auf einen Gehalt von 6,3 % 1,2-Propylenglykol beziehen. Aus der DSC-Kurve (s.Abb.20) geht deutlich hervor, daß diese Menge

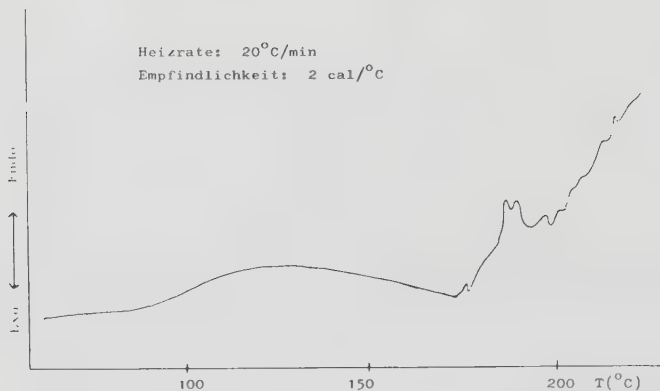


Abb.20: DSC-Messung an Eudragit[®] L/1,2-Propylenglykol (6,3 %)

1,2-Propylenglykol weichmachende Wirkung zeigt und den Beginn des Glasübergangsbereiches auf 90°C absenkt. Beim weiteren

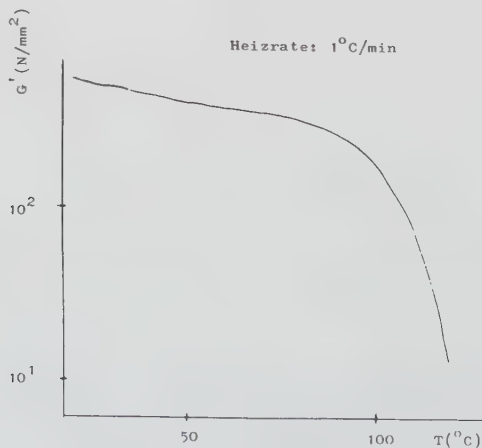


Abb.21: Torsionsschwingungsspektrum von Eudragit[®] L/1,2-Propylenglykol (6,3 %)

Erwärmen entweicht bei 194°C das restliche 1,2-Propylenglykol ($K_p\ 192^{\circ}\text{C}$). Ab etwa diesem Temperaturbereich treten Nebenreaktionen des 1,2-Propylenglykol mit dem Polymeren und/oder Zersetzung des Polymeren selbst auf, wie aus dem zackigen Verlauf der DSC-Kurve ab diesem Punkt hervorgeht. Auch aus dem Torsionsschwingungsspektrum (s.Abb.21) geht deutlich der Beginn des Glasübergangsbereiches bei etwa 85°C hervor. Die Erniedrigung dieses Beginns gegenüber der DSC-Messung erklärt sich aus der niedrigeren Heizrate von $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ und der Auswertung durch Abweichung der Kurve von der Tangente an die Meßpunkte bei niederen Temperaturen.

Benutzt man zur Weichmachung des Filmbildners Eudragit^(R) L nun 20 % PEG 6000, so läßt sich aus der DSC-Kurve (s.Abb.22) eine geringe Phasentrennung vermuten. Denn es erscheint ein endothermer Peak bei 70°C , einer Temperatur, die in etwa mit der Schmelztemperatur von reinem PEG 6000 (Erstarrungspunkt $55\text{--}63^{\circ}\text{C}$) übereinstimmt und der bei einem rein weichgemachten System nicht auftreten dürfte, da dort der Weichmacher in

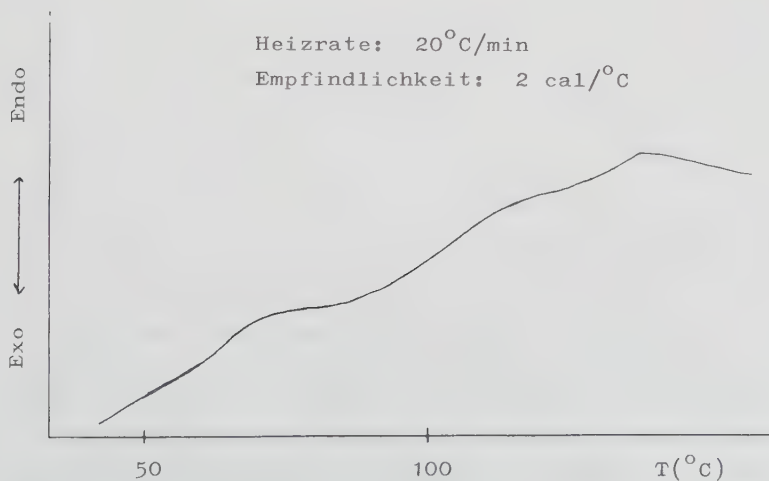


Abb.22: DSC-Messung an Eudragit^(R) L/PEG-6000 (20 %)

einem quasi-geschmolzenen Zustand, also mehr oder weniger im Polymeren gelöst und nicht in einer eigenen Phase zwischen den Polymerketten eingelagert ist. Ein Teil des Weichmachers ist also in diesem System als Weichmacher eingelagert und erniedrigt den Glasübergangsbereich, während ein anderer Teil eine zweite Phase bildet.

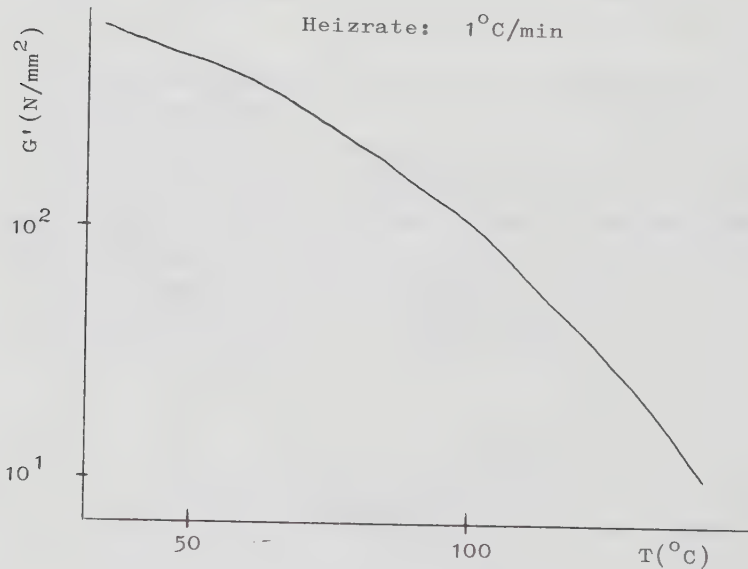


Abb.23: Torsionsschwingungsspektrum von Eudragit[®] L/PEG 6000 (20 %)

Zieht man nun aber das Torsionsschwingungsspektrum zu Rate (s. Abb. 23), so erscheint dieser Schmelzpunkt des PEG 6000 nicht mehr. Das PEG 6000 schmilzt zwar auf, mischt sich aber durch die höheren Temperaturen laufend mit dem Polymeren, sodaß das Torsionsmodul G' laufend absinkt. Dieses System zeigt sich als ein typisches Zweiphasensystem mit Mischphase, dessen Glasübergang über einen weiten Bereich verschmiert

ist. Deshalb ist dieses System für die Praxis der Filmmumhüllung gut geeignet.

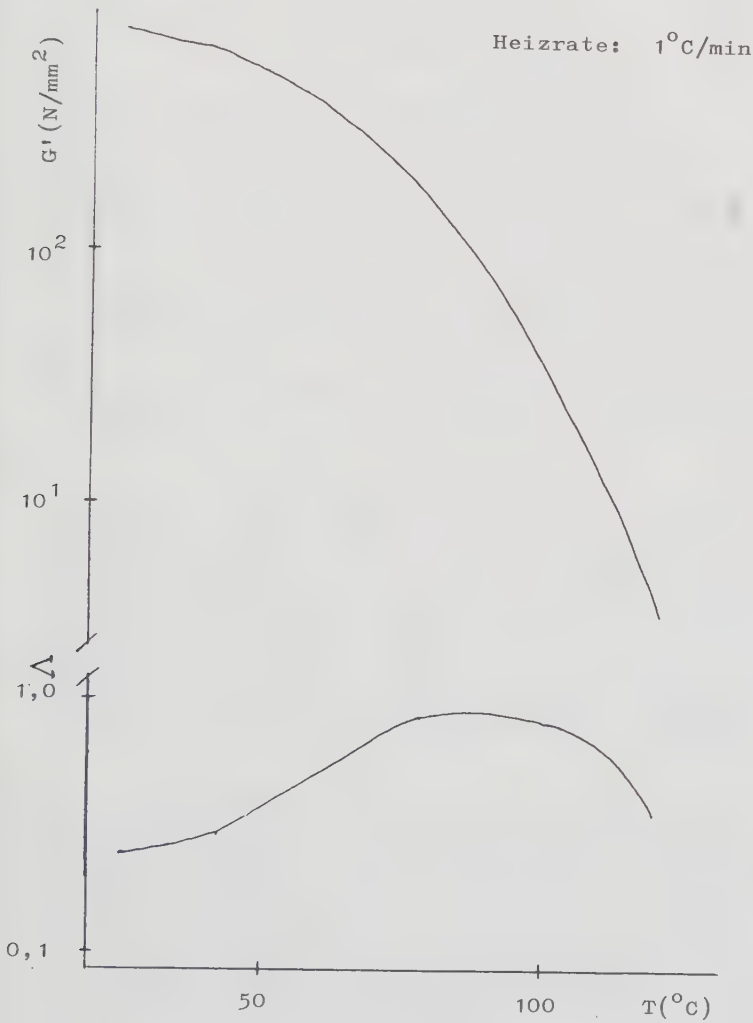


Abb.24: Torsionsschwingungsspektrum von HPMCP

Auch der in den Untersuchungen der folgenden Abschnitte verwendete Weichmacher PEG-400-stearat zeigt gute Verträglichkeit mit Eudragit[®] L und erniedrigt in 20 %-iger Konzentration den Beginn des Glasübergangsbereiches auf ca. 70°C, wie mit TMA-Untersuchungen gezeigt werden konnte.

Auch bei dem für die Cellulosederivate als typischem Vertreter untersuchten HPMCP läßt sich in den DSC-Kurven der Wassergehalt (3,5 %) als breiter endothermer Peak erkennen, der alle Umwandlungen im Temperaturbereich 50-120°C überdeckt. Auch bei der Trocknung bis auf einen Wassergehalt von 1 % lassen sich trotz einer deutlichen Abnahme des auf den Wassergehalt zurückzuführenden Peaks keine Übergänge erkennen. Am Torsionsschwingungsspektrum (s. Abb. 24) läßt sich gerade in diesem Temperaturbereich erkennen, daß HPMCP einen weit verschmierten Glasübergangsbereich besitzt, der unterhalb 0°C einsetzt.

Gibt man zu HPMCP 20 % PEG 6000 als Weichmacher, so findet nicht nur Mischung, sondern eine deutliche Phasentrennung statt. Ein Teil des PEG 6000 wirkt als Weichmacher, während der verbleibende Rest als zweite Phase eingelagert wird, dies zeigt sich sowohl im DSC im Auftreten eines Schmelzpeaks bei etwa 65°C, als auch im Torsionsschwingungsspektrum (s. Abb. 25) in einer deutlichen Abnahme des Moduls in diesem Temperaturbereich.

Benutzt man nun den in dieser Arbeit weiter verwendeten Weichmacher PEG-400-stearat, so läßt sich auch hier diese Phasentrennung deutlich an TMA-Analysen zeigen (s. Abb. 26). Diese Untersuchungen zeigen deutlich, daß bis zu einem Anteil von 15 % PEG-400-stearat dieses noch mit HPMCP mischbar ist und als Weichmacher wirkt, so daß dieser Anteil den Beginn des Glasübergangsbereiches zu niedrigeren Temperaturen hin verschiebt. Bei 20 % Weichmacheranteil zeigt sich dann aber, daß nun der Bereich der völligen Mischbarkeit überschritten ist. Ein Teil des PEG-400-stearats liegt in einer gesonderten Phase vor, schmilzt beim Erreichen des Schmelzpunktes und dehnt dadurch die Probe aus.

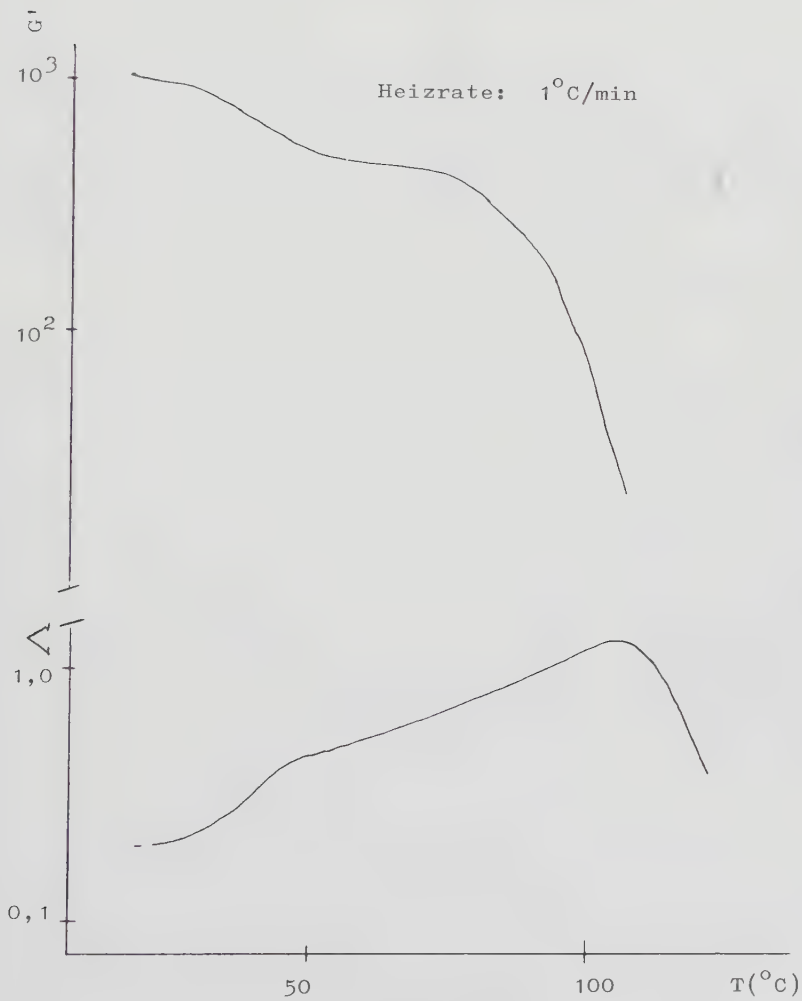


Abb.25: Torsionsschwingungsspektrum von HPMCP/PEG 6000 (20 %)

Empfindlichkeit: $10\mu\text{m}/\text{cm}$
Heizrate: $5^\circ\text{C}/\text{min}$
Auflage: 5g

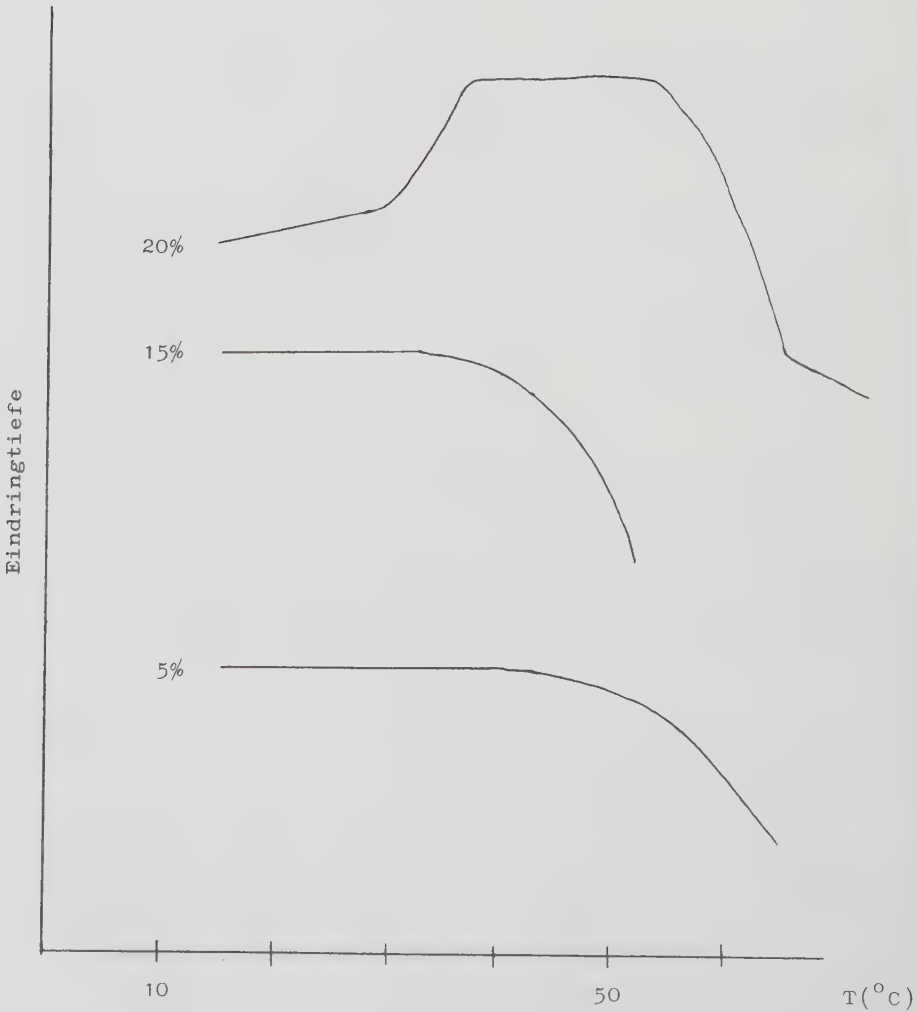


Abb.26: TMA-Messung an HPMCP mit steigendem Anteil PEG-400-stearat

Ein zweiter Beweis für das Vorliegen einer nur begrenzten Mischbarkeit ergibt sich aus den Röntgendiagrammen der gepulverten Filme (Cu-K _{α} -Strahlung, Generator 40 kV/30 mA, Phillips AG).

Aus den mit etwa gleicher Intensität und in gleichem Abstand vom Primärstrahl auftretenden Beugungsringen läßt sich schließen, daß die Kristallinität der Polymeren nicht wesentlich beeinflußt wird, was bei einem völlig weichgemachten System nicht zu erwarten wäre. Somit liegt eine nur begrenzte Mischbarkeit vor.

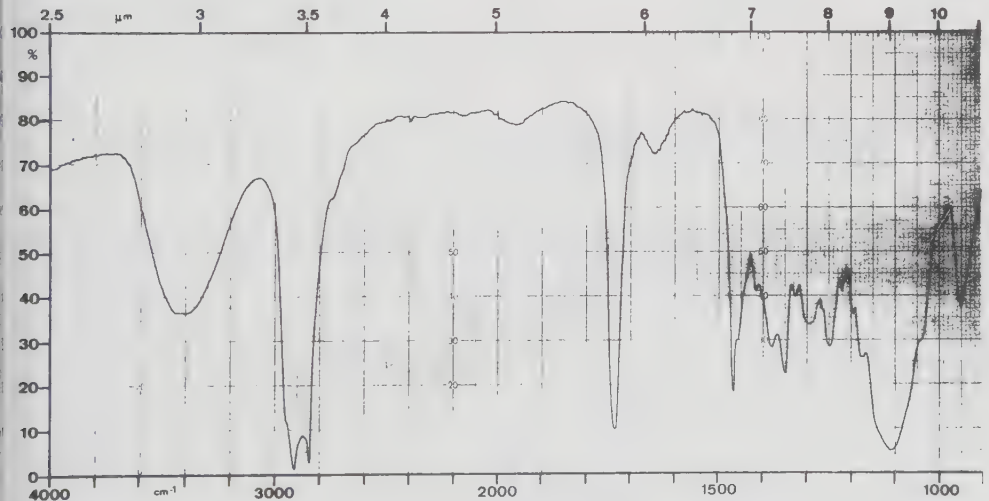
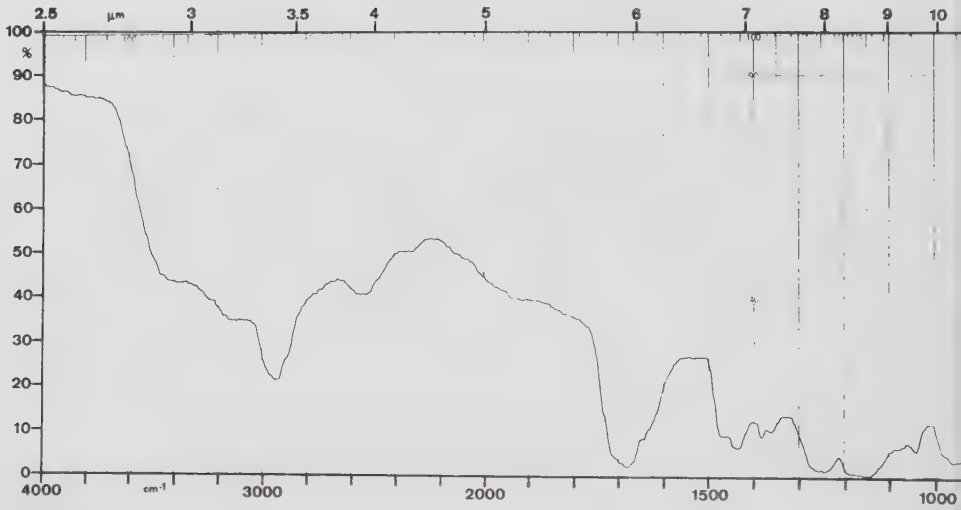
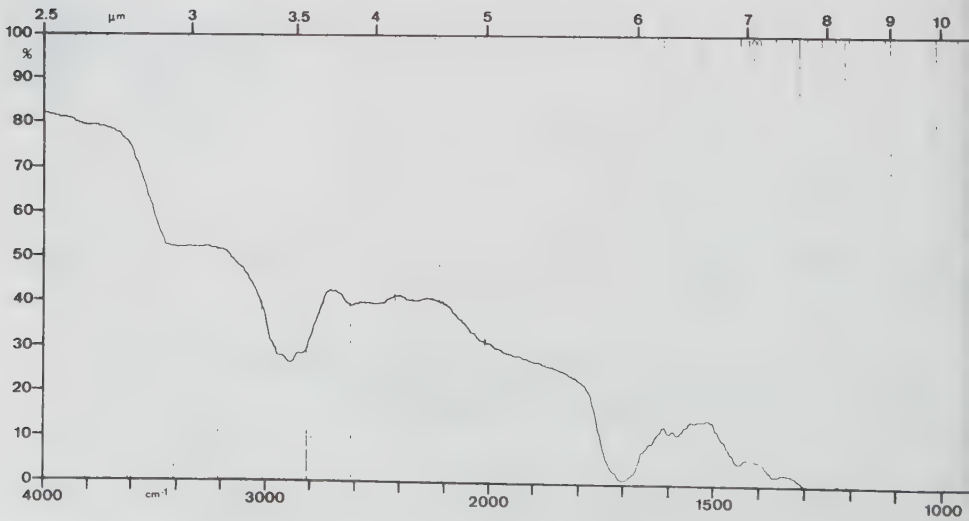


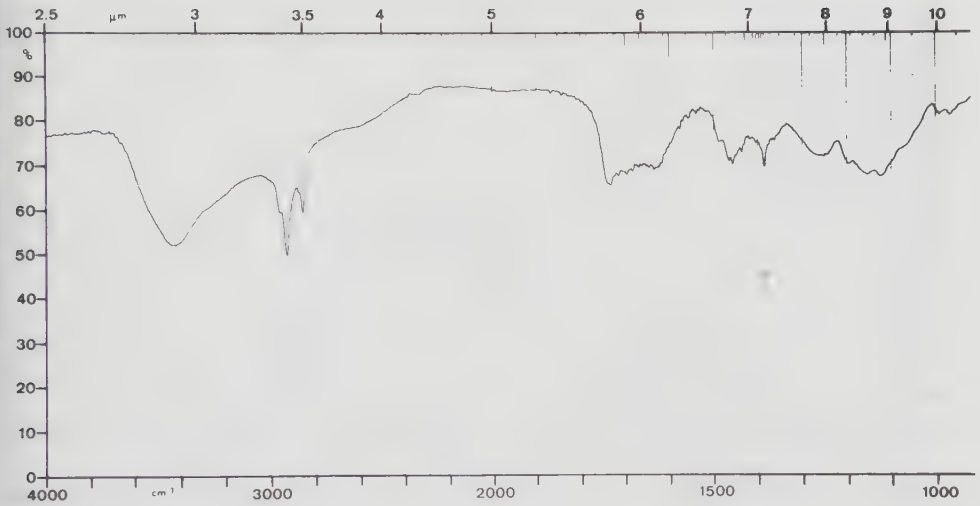
Abb.27: IR-Spektren der Filme mit und ohne Weichmacher
a) PEG-400-stearat, Filmaufnahme



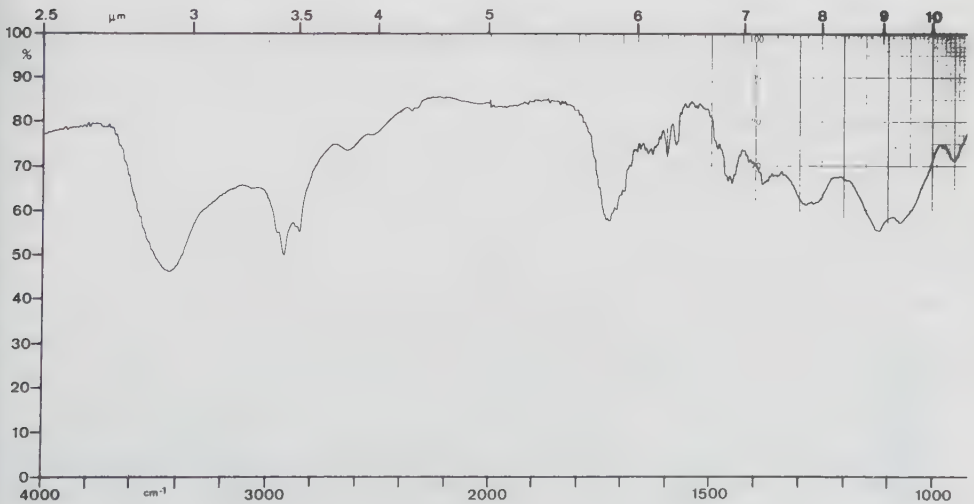
b) Eudragit[®] L 100, ATR-Aufnahme



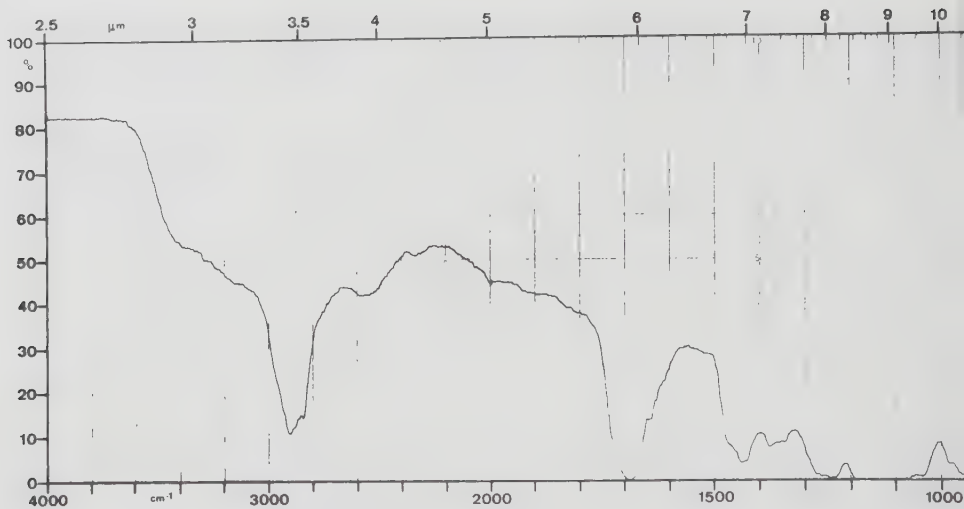
c) HPMCP, ATR-Aufnahme



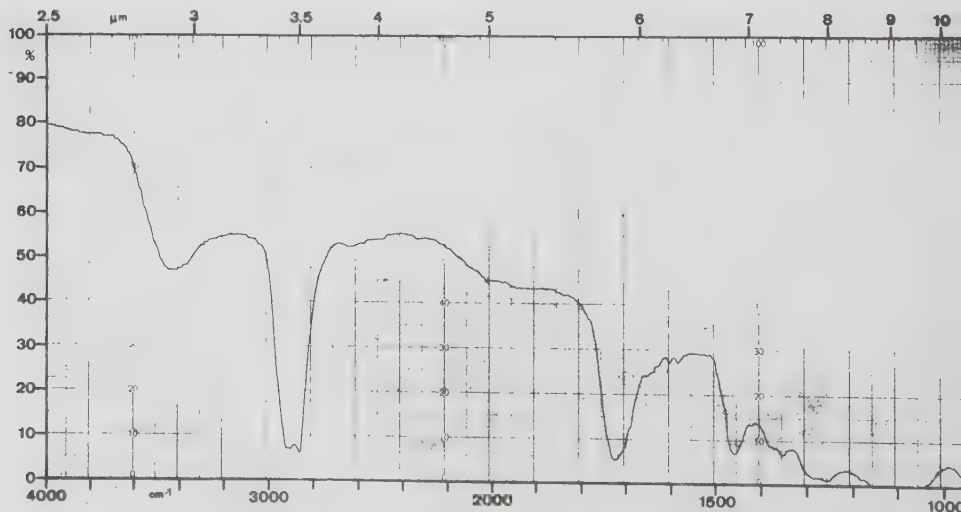
d) Eudragit [®] L 100 Dispersion, Aufnahme in KBr



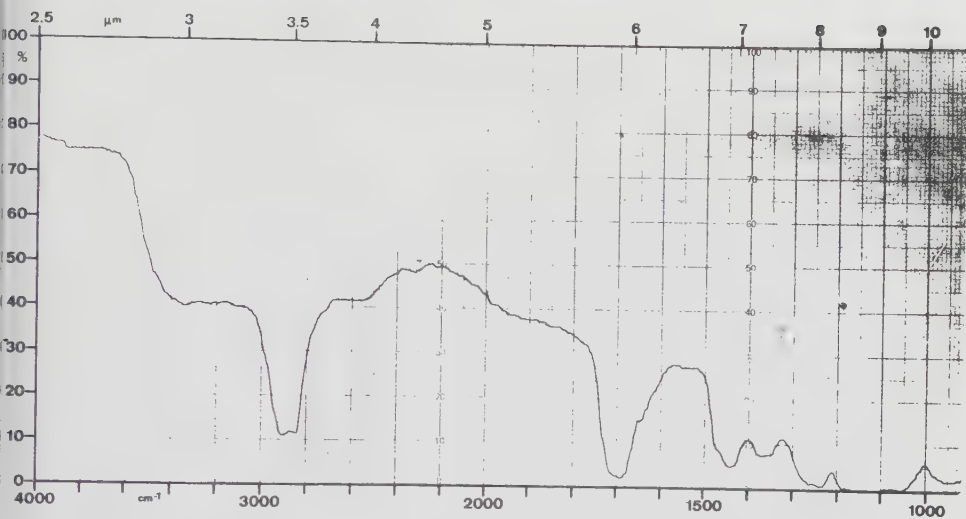
e) HPMCP Dispersion, Aufnahme in KBr



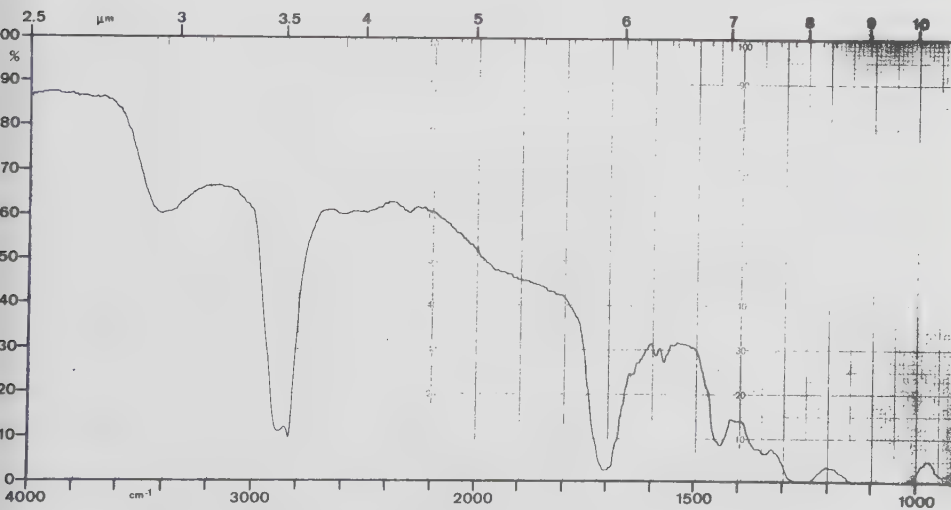
f) Eudragit[®] L 100 aus organischer Lösung mit PEG-400-stearat, ATR-Aufnahme



g) HPMCP aus organischer Lösung mit PEG-400-stearat, ATR-Aufnahme



h) Eudragit[®] L 100 aus Dispersion mit PEG-400-stearat,
ATR-Aufnahme



i) HPMCP aus Dispersion mit PEG-400-stearat, ATR-Aufnahme

Da nun weiter von Interesse war, wie sich dieser nicht mischbare Anteil verhält, wurde das System IR-spektroskopisch untersucht⁺⁾. Betrachtet man nun diese IR-Spektren, so läßt sich am Spektrum des reinen PEG-400-stearats bei $2800-3000\text{ cm}^{-1}$ die $-\text{CH}_2$ -Schwingung und bei 1735 cm^{-1} die $-\text{COOR}$ -Schwingung erkennen. Bei den reinen Polymeren ist diese Schwingung auch vorhanden (s.Abb.27 b,c). Gibt man nun zu den Polymeren den Weichmacher PEG-400-stearat und nimmt das resultierende System durchstrahlend auf, so ergibt sich das Spektrum aus dem rein statistisch verteilten Polymer-Weichmacher-Gemisch (s.Abb.27 d,e). Betrachtet man den Film nun allerdings im ATR-Spektrum,⁺⁺⁾ in dem nur die oberste Schicht des Films durchstrahlt wird, so nimmt sowohl die Intensität der $-\text{CH}_2$ -Schwingung, als auch die der $-\text{COOH}$ -Schwingung im Verhältnis zu den anderen Schwingungsbandenintensitäten zu, sowohl bei den organischen Lösungen (s.Abb.27 f,g) als auch bei den Dispersionen (s.Abb.27 h,i). Hieraus geht hervor, daß mehr Weichmacher an der Oberfläche des Films lokalisiert sein muß, als der statistischen Verteilung entspricht. Demnach verbessert also der Weichmacher während des Aufsprühens den Verlauf des Films auf der Tablettenoberfläche. Während des Trocknens rahmt der nicht mehr mischbare Anteil des Weichmachers auf und befindet sich nun an der Oberfläche des Films. Dort verstärkt er den Glanz des Films, verhindert ein Verkleben der Filmtabletten während des Umhüllens und erniedrigt die Sauerstoffdurchlässigkeit des Films. In diesem Aufrahmen des nicht mischbaren Anteils des Weichmachers PEG-400-stearat liegen demnach die Vorteile begründet, die diesem Hilfsstoff zugeschrieben werden. Da er zudem noch oberflächenaktive Eigenschaften besitzt, wurde PEG-400-stearat als Weichmacher in den folgenden Untersuchungen eingesetzt.

⁺⁾ Spektrophotometer IR 4250, Beckman Instruments GmbH, Fullerton/USA

⁺⁺⁾ ATR = Abgewächste Total-Reflexion an einer plan angeschliffenen, mit dem zu prüfenden Film beschichteten Oberfläche mit hohem Brechungsindex (z.B. Thalliumhalogenid-Mischkristall)

4. Entwicklung einer lösungsmittelarmen Polymeremulsion

4.1. Rahmenrezeptur

Gemäß dem Ziel dieser Arbeit mußte eine Applikationszubereitung entwickelt werden, die es ermöglicht, die Lösungsmittelzusätze für die wasserunlöslichen Filmbildner zu minimieren und durch Wasser zu ersetzen. Da diese neuen Umhüllungsverfahren anschließend mit konventionellen Verfahren verglichen werden sollten und da auch vorgesehen war, die Filmbildner untereinander in den verschiedenen Verfahren zu vergleichen, war es zunächst nötig, nach einer praktisch brauchbaren Rezeptur zu suchen. Hierzu gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Zum einen können die Filmbildner jeweils aus ihren speziell optimierten Umhüllungs Zubereitungen unter Inkaufnahme nicht einheitlicher Zusammensetzungen der getrockneten Filmhüllen verglichen werden. Zum anderen können die Filmbildner aus einer einheitlichen Applikationsrezeptur verglichen werden, die nach Abtrocknen der flüssigen Vehikel gleich zusammengesetzte Überzüge ergibt. Letzterer Weg wurde gewählt, da hierbei Unterschiede in den Eigenschaften der Filme, die auf den unterschiedlichen Eigenschaften der Filmbildner oder der Umhüllungs Zubereitungen beruhen, besser herausgearbeitet werden können.

Das größte Problem bei einer solchen "Kompromiß-Rezeptur" ergibt sich bei der Verwendung der richtigen Menge von Weichmachern. Sie darf für das weichste Polymer nicht zu hoch sein, da sonst die Filme zusammenkleben würden. Sie darf aber auch für das sprödeste Polymer nicht zu gering sein, da sonst die Filme von den Kernen absplintern würden.

Nach praktischen Erfahrungen werden für die einzelnen Filmbildner folgende Weichmachermengen empfohlen:

Filmbildner	Weichmachermenge (% der trockenen Hülle)
CAP	20 - 30
HP-55	0
Eudragit ^(R) L	10 - 25
Eudragit ^(R) L 100	10 - 25
Coating CE 5142	0

Aus dieser Tabelle wird ersichtlich, daß die größten Optimierungsschwierigkeiten mit CAP zu erwarten sind. Aus Sprühversuchen ergab sich für CAP eine Mindestmenge des verwendeten Weichmachers PEG-400-stearat⁺) von 26,7 %. Diese Menge wurde auch von den anderen Filmbildnern toleriert und deshalb in die Rahmenrezeptur eingesetzt. Als Pigmente wurden L-Orangelack ZLT 2⁺⁺) und Titandioxid USP verwendet.

Als allgemeine Formulierung wurde für die weiteren Versuche eine Applikationsrezeptur benutzt, welche nach dem Trocknen den wie folgt zusammengesetzten Endüberzug ergibt:

Filmbildner	59,0 %
Weichmacher	26,7 %
Pigmente	14,3 %

+) (Cremophor S9 BASF AG, Ludwigshafen)

++) (Siegle (BASF Farben und Fasern AG, Stuttgart))

4.2. Formulierungsarbeiten für Lösungsmittelarme Umhüllungszubereitungen

4.2.1. Auswahl und Optimierung der Lösungsmittel

Wäßrige Filmumhüllungszubereitungen müssen es den eingearbeiteten wasserunlöslichen Filmbildnern erlauben, sich nach Verdunstung des Wassers zu einer zusammenhängenden Filmschicht zu vereinigen. Da es sich bei den reinen Filmbildnern um feste, verhältnismäßig spröde Stoffe handelt, ist dies ohne eine Mindestmenge von geeigneten Weichmachern und/oder Lösungsmitteln nicht zu verwirklichen. Experimentelles Ziel unserer Versuche war es deshalb, die wasserunlöslichen magensaftresistenten Filmbildner mit Hilfe einer Mindestmenge von geeigneten Lösungsmitteln und Weichmachern derart in wäßrigen Systemen zu dispergieren, daß sie sich gerade soviel Restbeweglichkeit bewahren, wie zur Koaleszenz zu pharmazeutisch zweckerfüllenden Filmüberzügen erforderlich ist. Erschwert wird dieses Vorhaben durch die starke Neigung der Filmbildner, schon bei geringsten Wasserzusätzen zu den organischen Lösungen klebrig auszufallen. Eine völlige oder teilweise Ausfällung ist aber stets mit einer Beeinträchtigung oder sogar mit dem Verlust der filmbildenden Eigenschaften verbunden.

Der Zusatz von nicht- bzw. schwerflüchtigen Weichmachern und/oder oberflächenaktiven Stoffen wurde weitestgehend vermieden bzw. nur solche verwendet, die bereits bei diesen Filmbildnern praxisüblich sind. Es sollten in diesem Fall Filmüberzüge erhalten werden, die sich aus bestimmten Gründen - beispielsweise um Umregistrierungskomplikationen aus dem Wege zu gehen - weder qualitativ noch quantitativ von den bisher aus reinen organischen Lösungsmitteln applizierten Überzügen unterscheiden.

Auf dem Weg zu diesem Ziel galt es also zunächst, lipophile Lösungsmittel mit großer Affinität zu den betreffenden Filmbildnern zu suchen, in denen sich diese optimal lösen und bei

Berührung mit wäßrigen Medien nicht sofort klebrig ausfallen. Zudem sollten sie physiologisch möglichst unbedenklich und für die Umwelt wenig belastend sein. Diese Aufgaben erfüllten in diesem Fall am besten die niedrigen Essigsäurealkylester.

In zweiter Linie mußten dann Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische gefunden werden, die im Stande waren, die zur Herstellung des beabsichtigten dispersen Systems erforderlichen Grenzflächeneigenschaften zwischen der lipophilen und der wäßrigen Phase sicherzustellen. Es waren also emulgatorähnliche Eigenschaften bei diesen Lösungsmitteln gefragt, bei gleichzeitiger Verdunstbarkeit unter den Trocknungsbedingungen, wie sie üblicherweise bei pharmazeutischen Umhüllungsverfahren herrschen. Wirkliche Emulgatoreigenschaften treten bekanntlich erst ab bestimmten Kettenlängen des lipophilen Molekülteiles ein. Solche Emulgatoren sind jedoch in der Regel unter Dragierbedingungen nicht mehr verdampfbar.

Auch bei dieser zweiten Lösungsmittelgruppe waren weitgehende physiologische Unbedenklichkeit und Umweltfreundlichkeit wichtige Auswahlkriterien. Die Lösungsmittel dieser Gruppe wurden durch Reihenversuche ausgewählt, indem Emulsionen mit dem Phasenvolumenverhältnis 1:1 und eingearbeitetem Filmbildner hergestellt und direkt nach Herstellung sowie nach 24 Stunden auf Stabilität, Redispergierbarkeit und Dispersitätsgrad untersucht wurden. Als beste Lösungsmittel dieser Gruppe erwiesen sich die niedermolekularen Ethylenglykolmono- und dialkylether, sowie niedere aliphatische Alkohole und Ketone. Besonders geeignet zeigten sich sekundäres Butanol und Ethylenglykolmonobutylether⁺⁾ . Da Ethylenglykolmonobutylether ungünstige MAK-Werte besitzt, sollte besser dem praktisch untoxischen Ethylenglykolmonoethylether⁺⁺⁾ der Vorzug gegeben werden.

⁺⁾ Butylglykol, BASF AG, Ludwigshafen

⁺⁺⁾ Ethylglykol, BASF AG, Ludwigshafen

Die letzten Optimierungsschritte für lösungsmittelarme Umhüllungsemulsionen waren die systematische Minimierung aller flüssigen, nicht wäßrigen Bestandteile, verbunden mit einer Maximierung der Filmbildnermenge.

Für alle zu untersuchenden Filmbildner kristallisierte sich die folgende allgemein brauchbare Formulierung heraus:

Filmbildner	9,3 %
Weichmacher	4,0 %
Essigester	24,7 %
sekundäres Butanol	6,6 %
Ethylenglykolmonobutylether	10,5 %
Pigmente	2,0 %
Wasser	42,9 %

Hergestellt werden diese Emulsionen durch Lösen des Filmbildners und des Weichmachers in den organischen Lösungsmitteln. Die Pigmente werden in Wasser dispergiert und anschließend unter Rühren, z.B. mit dem Magnetrührer, mit der organischen Lösung vereinigt. Die entstehenden Emulsionsformulierungen sind unter gelindem Rühren - also auch während der Herstellungsdauer größerer Produktionschargen - ausreichend haltbar.

4.2.2. Optimierung der Emulgatorzusätze

Obwohl Emulgatorzusätze für die Stabilität der Emulsion nicht unbedingt notwendig sind, läßt sich die Haltbarkeit der Emulsion durch pharmazeutisch verwendbare Emulgatoren deutlich steigern. Um den idealen Emulgator auszuwählen, wurde zuerst der erforderliche HLB-Wert der Umhüllungsemulsion ermittelt. Das HLB-Konzept wurde gewählt, weil trotz vieler Befürworter und Gegner noch keine für diesen Falle besser anzuwendende Optimierungsstrategie gefunden wurde. Die wesentlichen Mängel dieses HLB-Konzeptes, die diskutiert werden, sind die Nichtkonstanz des HLB-Wertes eines Emulgators, d.h. seine Abhängigkeit vom Elektrolytgehalt der Wasserphase, vom Phasenvolumen-

verhältnis, von der Konzentration des Emulgators selbst und von der Herstellungsweise der Emulsion. Da aber diese Faktoren bei der zu untersuchenden Emulsion konstant bleiben, bieten andere Konzepte wie R-Wert, Wasserzahl, Trübungstemperatur, Phaseninversionstemperatur, Emulsionsumkehrpunkt, Cohesive-energy-ratio und Hydrophobizitätsindex keine Vorteile (189-197).

Der erforderliche HLB-Wert der Emulsion, d.h. der HLB-Wert, den ein zugesetzter Emulgator haben sollte, um die stabilste Emulsion zu bilden, wurde geprüft, indem Emulgatormischungen verschiedener HLB-Werte in Reihenversuchen der Emulsion zugesetzt wurden. Diese wurde dann auf Stabilität und Dispersitätsgrad geprüft. Der erforderliche HLB-Wert ergab sich je nach Filmbildner zwischen 12,5 und 13,5.

Anschließend wurden pharmazeutisch geeignete Emulgatoren verschiedener chemischer Klassen auf ihre Wirkung in der Emulsion geprüft. Als die günstigste chemische Klasse erwiesen sich nichtionische Polyethylenglykolfettsäureester. Der genaue HLB-Wert der Emulgatormischung wurde daher mit einem Gemisch aus PEG-400-stearat, dem Weichmacher und einem anderen Emulgator dieser Gruppe eingestellt. Eine Mischung aus 68,8 % PEG-400-stearat (HLB 11,1) und 31,2 % PEG-4700-monostearat⁺⁾ (HLB 18,8) mit dem HLB-Wert 13,5 in einer Konzentration von 1,7 % brachte in der Umhüllungsemulsion den besten Effekt. Die einzuarbeitende Wassermenge konnte mit Hilfe dieser Verbesserung in den einzelnen Emulsionen noch beträchtlich gesteigert werden und es resultierten folgende optimierte Einzelrezepturen für die einzelnen Filmbildner:

⁺⁾ Myrj[®] 59, Atlas Chemie GmbH, Essen

	HP 55	CAP	Eudra- git L	Coating CE 5142
Filmbildner	7,59	7,04	7,50	8,10
PEG-400-monostearat	1,05	2,15	1,45	1,55
PEG-4700-monostearat	0,45	0,70	0,48	0,50
Essigester	20,00	23,83	16,30	16,40
sek. Butanol	5,55	8,15	4,60	4,60
Butylglykol	8,48	8,13	6,90	7,00
Wasser	56,88	50,00	62,77	61,85
Lösungsmittel- ersparnis, bez. auf Filmbildnermenge in %	74,00	77,00	90,00	

4.2.3. Untersuchung des Emulsionstyps

Die als Weichmacher und Tensid in den Umhüllungsemulsionen eingesetzten Polyethylenglykolfettsäureester wirken nicht nur emulgierend, sondern auch lösungsvermittelnd. Dieser Umstand ermöglicht eine Solubilisierung sowohl von Wasser in der Ölphase, als auch von Öl in der Wasserphase und verhindert hierdurch eine eindeutige Charakterisierung des Emulsionstyps (198). Es können nur gewisse Anhaltspunkte gewonnen werden. Im Einzelnen wurde der Emulsionstyp nach folgenden Verfahren bestimmt:

Verdünnungsmethode: ungeeignet, da der Filmbildner bei hoher Wasserkonzentration ausfällt.

Mikroskopische Methode: ungeeignet, da die Emulsion in dünner Schicht nicht genügend stabil ist.

Leitfähigkeitsmethode: ungeeignet, da beide Emulsionsphasen den Strom leiten und die Leitfähigkeit der Emulsionssysteme zwischen 70 und 100 μS liegen, also weder typisch für ein O/W noch für ein W/O System sind.

Phaseninversionstemperatur: bis 80°C nicht zu beobachten, ab 78°C ändern sich die Eigenschaften der Emulsionen, da Ethylacetat zu sieden beginnt.

Färbemethode: Die hierzu üblicherweise verwendeten Farbstoffe lösen sich in beiden Phasen der Emulsion. Allerdings ließen sich sowohl mit Kaliumferricyanid (schwer löslich in organischen Lösungsmitteln) als auch mit Chinaldinrot Ph.Eur. (schwerlöslich in Wasser) Hinweise auf ein O/W-System gewinnen.

Neben der erwähnten Ursache für die nicht durchführbare Feststellung des Typs dieser Emulsion - nämlich der starken Lösungsvermittlung durch die Emulgatoren - spielt auch die sich mit wechselnden Lösungsmitteln und wechselnder Temperatur ändernde Hydratation der Polyethylenglykolketten des Emulgators eine nicht zu übersehende Rolle. Nicht zuletzt, weil sich dabei auch der solubilisierende Effekt ändert.

Zur eingehenden Untersuchung wurde die Emulsion in ihre Phasen aufgetrennt und diese gaschromatographisch bestimmt.

GC-Bedingungen: Det.:	WLD
Säule:	Carbowax 20 M/2 m
Temp.Säule:	100°C
Temp.Inj.:	200°C
Temp.Det.:	230°C
Helium:	25 ml/min bei 4,5 bar

Ergebnis:

	wäßrige Phase	organ.Phase
Ethylacetat	2,58 %	20,92 %
sek.Butanol	1,62 %	6,58 %
Butylglykol	1,15 %	7,04 %
Wasser	48,43 %	1,57 %

Aus diesen Werten ergeben sich ebenfalls Argumente für das Vorliegen einer O/W-Emulsion. Da mehr Öl in der Wasserphase solubilisiert wurde, als Wasser in der Ölphase, müssen die Polyethylenglykolketten des Emulgators vorwiegend hydratisiert sein. Im stark hydratisierten Zustand bevorzugen die nichtionogenen Polyethylenglykol-Fettsäureester-Emulgatoren die Bildung eines O/W-Emulsionssystems.

Es kann deshalb mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß es sich im vorliegenden Fall um eine O/W-Emulsion handelt, wobei jedoch in jeder der Phasen noch Bestandteile der anderen Phase gelöst sind.

4.3. Sicherheitstechnische Überprüfung der Umhüllungs- emulsionen

Mit der Formulierung der Umhüllungsemulsion wurde auch eine schlechtere Entflammbarkeit und eine geringere Explosivität im Vergleich zu den bisher verwendeten organischen Lösungen angestrebt. Zur Erhärtung dieser Verbesserung wurden die sicherheitstechnischen Daten der Emulsion bestimmt.

Definitionen:

Zündgrenze: Eine Explosion ist eine nach erfolgter Zündung selbständig ablaufende Verbrennung eines Lösungsmitteldampf-Luftgemisches. Sie ist nur innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches möglich, der durch die obere bzw. untere Zünd- oder Explosionsgrenze begrenzt wird. Die untere Zündgrenze ist dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration des Lösungsmitteldampfes in Luft bei Normaldruck für eine Explosion gerade nicht ausreicht. Wird dagegen die Menge Lösungsmitteldampf in Luft so groß, daß im Gemisch mit Luft nicht mehr genügend Sauerstoff für eine Verbrennung

vorhanden ist, so wird die niedrigste Konzentration an Lösungsmitteldampf in Luft bei Normaldruck, bei der dies beobachtet wird, als obere Zündgrenze bezeichnet. Durch die Zündgrenze wird zwar über die Konzentration des explosiven Lösungsmitteldampfes in Luft eine Aussage gemacht, nicht jedoch über dessen Temperatur.

Flammpunkt: Als Flammpunkt gilt die niedrigste Temperatur, bei der sich Lösungsmitteldämpfe in solcher Menge entwickeln, daß in einer genormten Apparatur (DIN 51755, 51758 und 51376) ein durch Fremdzündung entflammbares Dampf-Luftgemisch entsteht.

Zündtemperatur: Als Zündtemperatur gilt die niedrigste Temperatur, bei der in einem genormten Prüfgerät (DIN 51794) die Entzündung eines brennbaren Stoffes im Gemisch mit Luft ohne Einwirkung einer Zündquelle stattfindet.

Die ermittelten sicherheitstechnischen Daten ergaben folgende Ergebnisse:

Flammpunkt:	20°C
Zündpunkt:	bis 500°C negativ
Explosionsgrenzen:	untere: 235 g/m ³ bei 80°C
	obere: 586 g/m ³ bei 150°C

Die untere Explosionsgrenze liegt hierbei so hoch, daß sie in normalen Dragieranlagen nicht erreicht wird. Unter der begründeten Annahme, daß die Lösungsmittel unter üblichen Lackierbedingungen sofort verdunsten, sowie unter Zugrundelegung eines Trockenluftvolumens von 1000 m³ und einer Trockenlufttemperatur von 60°C in einem 95 cm-Dragierkessel, müßten pro Stunde 235 g Lösungsmittel verdampft werden, wenn die untere Explosionsgrenze erreicht werden soll. Im Test mit den Umhüllungs-emulsionen ergaben sich Lösungsmitteldampfkonzentrationen von 30 g/m³/h bei 60°C. Dieser Befund liegt fast eine Zehnerpotenz

unter der unteren Explosionsgrenze. Deshalb können die Emulsionsformulierungen unter den Bedingungen der pharmazeutisch üblichen Umhüllungsverfahren als nicht explosiv eingestuft werden.

4.4. Vorteile der Umhüllungsemulsionen

Aus dem bisher gesagten lassen sich für die Umhüllungsemulsionen folgende Vorteile ableiten:

1. Die Emulsion erlaubt eine doppelte Konzentration des Filmbildners gegenüber der organischen Lösung, ohne daß die Viskosität der Umhüllungszubereitung so stark ansteigt, daß hierdurch die Applikation erschwert oder unmöglich gemacht wird.
2. Die Emulsion enthält keine chlorierten Kohlenwasserstoffe, sondern die Umwelt nur relativ wenig belastende Alkohole, Ester und Ether.
3. Die Entzündungs- bzw. Explosionsgefahr der Dampfgemische, die beim Trocknen der Filmhülle abgetrieben werden, liegt weit unter der Gefährdungsgrenze.
4. Gegenüber den organischen Überzugslösungen können durch die Konzentrationserhöhung der Filmbildner und durch den Wasserzusatz insgesamt zwischen 74 und 90 % Lösungsmittel, bezogen auf den applizierten Filmbildner, eingespart werden.
5. Die Emulsion ermöglicht es, da sie praktisch alle pharmazeutisch üblichen Weichmacher toleriert und da sie einen Emulgatorzusatz nicht notwendigerweise benötigt, bei einer Umstellung des Verfahrens, die Zusammensetzung der Filmhülle gegenüber den bisher gebräuchlichen organischen Applikationszubereitungen unverändert zu lassen.

5. Pharmazeutische Eigenschaften der Filme und Umhüllungs- verfahren

5.1. Gegenüberstellung der Eigenschaften der Filme auf festen Arzneiformen aus wäßrigen und organischen Umhüllungs- zubereitungen

Bevor der technologisch gangbare Weg der Herstellung lösungs-
mittelarmer Umhüllungsemulsionen voll akzeptiert werden kann,
ist es notwendig, die pharmazeutischen Eigenschaften der Film-
überzüge, die mit diesen in der Regel gröber dispersen Umhül-
lungszubereitungen gewonnen werden, mit den Filmüberzügen zu
vergleichen, die aus den bisher üblichen Umhüllungszubereitun-
gen gewonnen werden, in denen die Filmbildner, zumindest kol-
loidal gelöst, vorliegen. Es kann nicht ohne weiteres voraus-
gesetzt werden, daß Filmüberzüge aus physikalisch doch recht
unterschiedlichen Systemen, wie sie grobdisperse Emulsions-
oder Dispersionszubereitungen einerseits und die kolloiddis-
persen organischen Lösungen andererseits darstellen, die glei-
chen oder ähnliche Eigenschaften zeigen. Diese gegenüberstel-
lenden Untersuchungen sollen nun Klarheit darüber schaffen,
ob und wie sich Filmüberzüge, die aus physikalisch verschie-
denartigen Systemen auf feste Arzneiformen aufgebracht werden,
in ihren pharmazeutischen Eigenschaften unterscheiden.

Zu diesem Zweck wurden die gebräuchlichsten Vertreter der üb-
licherweise verwendeten dünndarmlöslichen Filmbildner verwen-
det. Es sind Eudragit[®] L, CAP und HPMCP, die noch durch das
neue Coating CE 5142 erweitert wurden. Auf Grund der gemein-
samen Merkmale im chemischen Aufbau, bzw. wegen der ähnlichen
Eigenschaften ergeben sich für die ausgewählten Filmbildner
Anwendungsmöglichkeiten sowohl in Form ihrer organischen Lö-
sung, als auch in Form ihrer Ammoniumsalzlösung, ihrer lösungs-
mittelarmer Emulsion und/oder ihrer Latexdispersion. Bei letz-
terer ist es in der Regel erforderlich, die chemische Struktur
des betreffenden Filmbildners etwas abzuwandeln, um ihn in

wäßrigen Systemen dispergierbar zu machen (s.2.3.1.3.1.). Die möglichen Anwendungszubereitungen der Filmbildner, die einander gegenüber gestellt werden sollen, sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Filmbildner	Applikationszubereitung			
	Organ. Lösung	Ammoniumsalzlösung	Emulsion	Latexdispersion
Eudragit [®] L	+	+	+	+
CAP	+	+	+	-
HPMCP	+	+	+	-
Coating CE 5142	+	+	+	-

Tab.3: Anwendungsmöglichkeiten dünn darm löslicher Filmbildner

Für Coating CE 5142 wird vom Hersteller nur die Form der ammoniakalischen wäßrigen Lösung empfohlen. Obwohl vom Hersteller nicht empfohlen oder vorgesehen, wurde dieses Material aus Gründen der Vergleichbarkeit auch in anderen Umhüllungszubereitungen untersucht. Coating CE 5142 war in organischer Lösung wegen erhöhter Klebrigkeit nur im Laboratoriumsmaßstab zu lackieren. Dieses Manko wird durch + in der Tabelle zum Ausdruck gebracht. Die Emulsionszubereitung des Coating CE 5142 ließ sich problemlos auftragen.

Ein anderes wäßriges Umhüllungsverfahren, die Thermo-Gelierung, kann, da sie ganz bestimmte und nicht zu umgehende Voraussetzungen erfordert, nicht mit der schon beschriebenen Rahmenrezeptur auf Kerne aufgebracht werden. Deshalb wurde sie zu diesem Vergleich auch nicht herangezogen. Sie wird jedoch in Abschnitt 6 gesondert behandelt, da ihre Anwendungsbreite und die Grundzüge ihrer Verfilmungsvorgänge noch nicht hinreichend beschrieben sind.

Die Zusammensetzungen der Applikationszubereitungen für diese

vergleichenden Untersuchungen basieren auf der Rahmenrezeptur des Endüberzuges (s. Abschn. 4.1.). Verändert wurden nur die flüchtigen bzw. die abzutrocknenden Bestandteile.

Zur Herstellung der organischen Lösungen wurden die Filmbildner in Konzentrationen von 4-5 % in Aceton/Ethanol 1:1 gelöst und Weichmacher und Pigmente zugesetzt.

Die ammoniakalischen Salzlösungen wurden durch Dispergierung von 10-11 % der Filmbildner in Wasser und anschließende Neutralisation mit Ammoniak (25 %) hergestellt. Dieser Lösung wurden dann ebenfalls analoge Mengen Weichmacher und Pigmente zugesetzt.

Die Umhüllungsemulsion wurde durch Lösen der Filmbildner und Weichmacher in den organischen Lösungsmitteln hergestellt. Zu diesen Lösungen wurden anschließend die wäßrige Pigmentsuspension sowie das restliche Wasser zugegeben und dispergiert.

Die handelsübliche wäßrige Dispersion Eudragit[®] L 30 D mußte durch Verdünnen mit rein wäßriger Farbpigmentsuspension, welcher auch der Weichmacher beigegeben war, der allgemeinen Grundformulierung angepaßt werden. Überraschenderweise koagulierte die Dispersion bei dieser Manipulation. Als Ursache wurde festgestellt, daß die Farbpigmente den Emulgator Tween 80, der bei der Emulsionspolymerisation in die Latexkügelchen der Eudragitdispersion eingearbeitet wird, herausziehen und adsorbieren. Behoben wurde diese Störung durch einen Austausch von 18 % des PEG-400-monostearats in der Farbpigmentsuspension gegen Tween 80. Auf diese Weise wird die Gleichgewichtslage verbessert und die Dispersion bleibt stabil.

Verwendete Substanzen und Geräte:

Dragierkessel:	zwiebförmig
	Durchmesser: 30 cm
	Tiefe: 12 cm
Sprüheinrichtung:	automatische Hochdruckpistole 20-320-00 mit Luftzerstäubung (R.C. Walther, Wuppertal)

Düsenöffnung: 0,8 mm
Sprühdruck: 1,2 bar
Trockenlufttemp.: 50°C
Temp.in der
Dragiermasse: 30-35°C
Placebokerne: Zusammensetzung: Laktose, Avicel[®] PH 101,
Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat,
Aerosil[®] 200
Tablettengewicht: 134 mg
Tabletten-
durchmesser: 9 mm

Die wichtigsten pharmazeutischen Eigenschaften dünndarmlöslicher Filmtabletten lassen sich, entsprechend der in sie gesetzten Erwartungen, an ihrem Schutzvermögen gegenüber Magensaft, sowie an ihren Auflösungs- und Zerfallseigenschaften im Darmsaft ermeszen. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist der Widerstand der Filmtabletten gegenüber mechanischer Beanspruchung, gemessen an ihrer Friabilität und Bruchfestigkeit.

5.1.1. Schutzfunktionsprüfungen

Das erforderliche Schutzvermögen gegenüber Magensaft kann für unterschiedliche Wirkstoffe durchaus unterschiedlich sein. Im Europäischen Arzneibuch (EuAB III) wird für magensaftresistent überzogene Tabletten gefordert, daß sie eine zweistündige Behandlung mit 0,1 N-Salzsäure ohne Anzeichen eines Zerfalls und ohne jegliche Freigabe der Inhaltsstoffe überstehen. Bei begründeten Ausnahmen muß diese Magensaftresistenz in saurem Milieu mindestens 1 Stunde betragen. Das EuAB sieht keine Prüfung auf eventuell in die Kerne eingedrungene Flüssigkeit vor. Nachdem sie aber möglich ist (199) und da in bestimmten Fällen ein Kontakt von Magensaft besonders mit säureempfindlichen Inhaltsstoffen der Kerne sehr nachteilig sein kann, wurden im Verlauf dieser Studien zusätzlich zur Magensaftresistenzprüfung nach EuAB noch Quellzahlbestimmungen in 0,1 N-HCl durchgeführt.

5.1.1.1. Für die Erzielung magensaftresistenter Filmtabletten erforderliche Mindestschichtdicke

Eine der Kardinalfragen bei der Filmumhüllung ist die Frage nach der erforderlichen Minimalschichtdicke der Überzugsschichten, die eine einwandfreie Magensaftresistenz gewährleisten.

Zur Bestimmung wurden im Verlauf des Aufsprühvorganges in geeigneten Abständen Proben gezogen und diese 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgetrocknet. Der Filmbildnerverbrauch wurde berechnet, die Schichtdicke der Filme mikroskopisch gemessen: Jeweils 12 Filmtabletten wurden nach den Vorschriften des Europäischen Arzneibuches auf Magensaftresistenz geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß wäßrige Umhüllungszubereitungen, die mit den Ammoniumsalzen der Filmbildner hergestellt wurden, wesentlich stärkere Mindestschichtdicken zur Erzielung pharmakopoeekonformer Magensaftresistenzen erfordern, als die übrigen Umhüllungszubereitungen, in manchen Fällen sogar bis zur dreifachen Menge (Eudragit[®], HPMCP). Weiter erweist sich in dieser Prüfung HPMCP, außer in der Ammoniumsalzlösung, als der günstigste Filmbildner, denn mit HPMCP hergestellte Filmtabletten benötigen aus allen Umhüllungszubereitungen die niedersten Mindestschichtdicken. Gefolgt wird HPMCP von Eudragit[®] L und CAP, während Coating CE 5142 in diesen Zubereitungen die größte Schichtdicke benötigt. Beim Vergleich dieser Zahlen darf nicht vergessen werden, daß größere Schichtdicken mit einem höheren Umhüllungsaufwand in Form von mehr Material, mehr Zeit, mehr Energie und damit höheren Kosten verbunden ist. Ein Vergleich dieser Zahlen mit dem Veresterungsgrad des Polymeren oder der Menge Filmbildner, die ein Mol Säuregruppen enthält, ergibt keine Beziehung zwischen der Mindestschichtdicke und dem Gehalt des Polymeren an Carboxylgruppen.

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Verbrauch an Filmbildner pro 1000 Kerne(g) in mg	Lack pro cm ²	bez.auf Kernge- wicht(%)	Mindest- schicht- dicke (µm)
Organische Lösung	HPMCP	4,1	2,5	3,1	33
	CAP	7,2	4,3	5,4	56
	Eudragit® L	5,6	3,4	4,2	46
	Coating	8,5	5,2	6,4	74
	CE 5142				
Ammonium- salzlösung	HPMCP	11,0	6,8	8,3	87
	CAP	12,0	7,4	9,1	100
	Eudragit® L	15,0	9,3	11,4	161
	Coating	13,2	7,9	10,0	120
	CE 5142				
Emulsion	HPMCP	4,5	2,7	3,4	37
	CAP	7,3	4,4	5,5	57
	Eudragit® L	5,6	3,4	4,2	46
	Coating	8,0	4,9	6,1	70
	CE 5142				
Latexdis- persion	Eudragit® L	6,1	3,7	4,6	52

Tab. 4: Filmbildnerverbrauch für die Mindestschichtdicken zur
Erzielung pharmakopoeokonformer magensaftresistenter
Filmtabletten nach EuAB

5.1.1.2. Quellzahlen der Filmtabletten in künstlichem Magensaft

Die mit den minimalen Schichtdicken erzielte Magensaftresistenz bedeutet nun nicht, daß die Filmtabletten keine Flüssigkeit aufnehmen und nicht quellen. Bei zu starker Quellung kann die Schutzfunktion der Hülle beeinträchtigt werden und im Kern enthaltene Arzneistoffe werden hierdurch geschädigt. Eine gewisse geringfügige Quellung ist dagegen erwünscht, weil eventuell in der Filmhülle enthaltene Poren geschlossen werden und auf diese Weise das Diffundieren von Magensaft in den Kern verhindert wird. Zahlenmäßig kann der Grad einer Aufquellung durch die Quellzahl (76) ausgedrückt werden. Diese aus der Lack- und Farbenpraxis stammende Kennzahl gibt nach der hier verwendeten Definition das prozentuale Verhältnis von aufgenommener Flüssigkeit zu einer getrockneten Filmschicht an, wobei die aufgenommenen Flüssigkeitsmengen noch nicht ausreichen sollen, die Filmschicht durchlässig zu machen.

Die Quellzahl wird nach folgender Formel berechnet:

$$QZ = \frac{(G_1 - G_0) \cdot 100}{G_0} \quad (\%)$$

G_0 = Gewicht der getrockneten Filmtablette

G_1 = Gewicht der gequollenen Filmtablette

In der Pharmazie sind wegen der schlechten Trennbarkeit von Hüllen und Kernen Komplikationen bzw. Interaktionen bei der Bestimmung von Quellzahlen nicht ganz auszuschließen. Außerdem ist aus demselben Grunde eine Bezugnahme auf eine isolierte Filmschicht ebenfalls schwierig. Wegen der einfacheren Praktikabilität und da die Ergebnisse zeigen, daß infolge der beträchtlichen Porositätsunterschiede zwischen Überzugsschichten und Kernen die relativ flachen Kurvenverläufe der Quellung und die steileren der Feuchtigkeitsaufnahme durch die Kerne eindeutig

zuzuordnen sind, wird im folgenden auf die gesamte Arzneiform Bezug genommen.

Zur Bestimmung der Quellzahl wurden 25 magensaftresistente Filmtabletten bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, gewogen und in 0,1 N-HCl von 37°C im Erweka Zerfallstester bewegt. Nach 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten wurden jeweils fünf Filmtabletten entnommen, mit Filtrierpapier sorgfältig äußerlich abgetrocknet und nach 15 Minuten Stehen im Exsikkator über Blaugel zur Entfernung des restlichen Haftwassers gewogen.

Diese Bestimmung der Quellzahl ist eine Konventionsmethode. Sie ergibt eine scheinbare Quellzahl, da sowohl die Umhüllung, als auch der Kern Flüssigkeit aufnehmen können und außerdem die während der Quellzeit eventuell in Lösung gegangenen und in die Prüfflüssigkeit diffundierten Bestandteile der Filmtablette nicht berücksichtigt werden. Diese Nachteile spielen bei der vorliegenden Bestimmung keine Rolle, da nach 96-stündiger Trocknung der gequollenen Filmtabletten im Exsikkator (Gewichtskonstanz) praktisch keine Gewichtsunterschiede zu den Gewichten G_0 der ursprünglich eingesetzten Filmtabletten festzustellen waren. Es gingen also keine Bestandteile der gemessenen Körper in Lösung. Die Bestimmung der scheinbaren Quellzahl ist daher gerechtfertigt. Die Ergebnisse der Quellzahlbestimmungen sind in Abb.28 graphisch dargestellt. Dies zeigt, daß die Quellzahlen der Ammoniumsalzzubereitungen deutlich höher liegen als die der übrigen Umhüllungszubereitungen. Bemerkenswert ist dabei die relativ geringe Quellung des Coating CE 5142 in dieser Gruppe, die allerdings immer noch weit höher liegt, als die Quellungsneigung der anderen Filmbildner in den nicht ammoniakalischen Zubereitungen.

Die steiler ansteigenden Kurven oberhalb einer Quellzahl von 10 ± 1 % ergeben eindeutig, daß der den Kerninhalt noch schützende Quellungsgrad der betreffenden Überzugsschicht überschritten ist und nun die Kerne selbst Feuchtigkeit aufnehmen. Dieser Vorgang ist für die zu schützenden Arzneistoffe im Kern nachteilig und es kann streng genommen nicht mehr von einer magen-

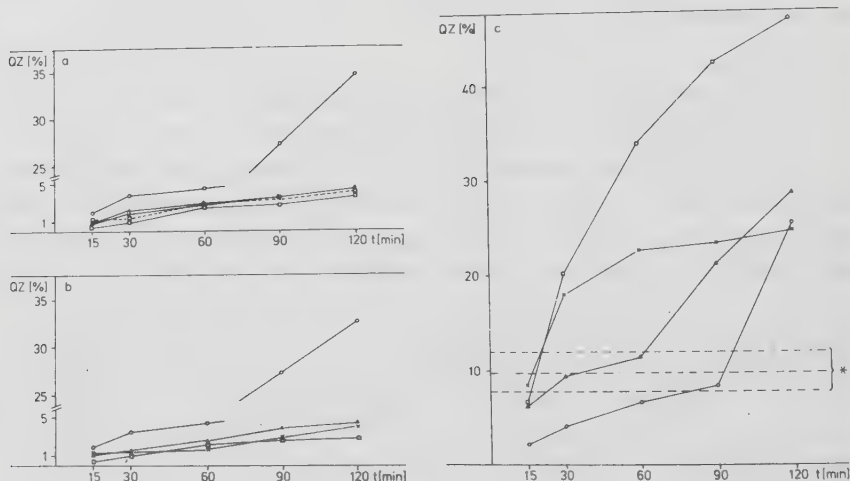


Abb.28: Quellzahlen der Filmtabletten mit CAP (x), Eudragit[®] L (□), HPMCP (Δ) und Coating CE 5142 (o) in 0,1 N-HCl pro Zeiteinheit.
* = Bereich des Übergangs von Hüllenquellung zur Kernquellung

- a) aus organischer Lösung (—)
 - aus Latexdispersion (----)
- b) aus der lösungsmittelarmen Emulsion
- c) aus ammoniakalischer Lösung

saftresistenten Umhüllung gesprochen werden. Im vorliegenden Fall trifft dies für alle Ammoniumsalzzubereitungen, sowie für Coating CE 5142 in allen anderen Zubereitungen zu.

Von den Ammoniumsalzzubereitungen abgesehen, besitzt Eudragit[®] L immer die geringste Quellungsneigung. Etwas ungünstiger liegen CAP und HPMCP, die sich jedoch in dieser Hinsicht praktisch gleich verhalten. Auch die Auswirkung der größeren Hydrophilie des Filmbildners Eudragit[®] L in der Latexdispersion, die, wie schon erwähnt, auf einer anderen Struktur des Moleküls beruht, ist deutlich zu sehen. Diese Zubereitung unter der Bezeichnung Eudragit[®] L 30 D quillt in 0,1 N-HCl etwas stärker als Eudragit[®] L aus der organischen Lösung. Zwischen organischer Lösung

und lösungsmittelarmer Emulsion lassen sich im Quellverhalten keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Um das schlechte Abschneiden der Ammoniumsalzzubereitungen näher zu untersuchen, wurden durch Ausgießen bzw. Aufsprühen auf Placebokerne Filme hergestellt und deren Eigenschaften geprüft.

Zunächst wurden Elementaranalysen mit diesen Filmen durchgeführt, die ergaben, daß selbst bei extrem hohen Trocknungstemperaturen und relativ langen Trockenzeiten der Ammoniak kaum abgetrieben wird. Selbst die Erhöhung der Temperatur auf 80°C und die Erhöhung des Trockenluftvolumens auf den maximalen Luftdurchsatz in einer Wirbelschichtanlage, brachte keine Verbesserungen.

Weiterhin wurde die Temperatur, bei der der Ammoniak doch noch abgetrieben werden kann, aus thermogravimetrischen Untersuchungen bestimmt. Bei allen untersuchten Filmbildnern wurden zwei deutlich unterschiedliche Kurvenbereiche beobachtet: Ein gleichmäßiger Kurvenabfall, der durch die Verdunstung des noch anhaftenden eingeschlossenen Wassers hervorgerufen wird, sowie ein steilerer Abfall durch entweichende Amine und Ammoniak nach Zersetzung der Ammoniumsalzgruppen in den Polymeren. Der Beginn des steileren Abfalls, der mit der Zersetzung von Ammoniumsalzgruppen und dem Entweichen von Ammoniak und Aminen erklärt werden kann, lag bei den einzelnen Filmbildnern bei verschiedenen Temperaturen. Die niedrigste Zersetzungstemperatur wurde bei dem HPMCP-Ammonium-Film mit 110°C beobachtet, es folgte der CAP-Ammonium-Film mit 137°C, der Coating CE 5142-Ammonium-Film mit 190°C und schließlich der Eudragit[®] L-Ammonium-Film mit 218°C.

Derart hohe Temperaturen werden in den Dragieranlagen in der Praxis niemals erreicht. Es ist anzunehmen, daß die Filme aus den Polymeren mit hohen Ammoniumsalzanteilen keine echte Magensaftresistenz bewirken, sondern einfach eine Behinderung der Auflösung bzw. der Diffusion von Magen- und Darmflüssigkeit durch relativ dicke Filmschichten. Dies erklärt auch die hohen Mindestschichtdicken dieser Gruppe im vorhergehenden Abschnitt.

Aus diesen Gründen wurden die Ammoniumsalzzubereitungen nicht mehr weiter systematisch untersucht. Ausgenommen das Coating CE 5142, welches in dieser Applikationsform empfohlen wird und welches in dieser Zubereitung noch relativ am besten schützt, wurde in die Untersuchung mit einbezogen.

5.1.2. Zerfallbarkeitsprüfungen

5.1.2.1. Prüfung auf Zerfall in künstlichem Darmsaft

Zur Prüfung auf Zerfall im Dünndarm wurden je 12 magensaftresistent überzogene Filmtabletten nach den Vorschriften des Europäischen Arzneibuches in künstlichem Darmsaft pH 6,8 auf ihre Zerfallbarkeit hin untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt (Zerfallszeit nicht-überzogener Placebos = 54 sec bei s_{rel} von 12 %).

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Zerfall (s)	s_{rel} (%)
Organische Lösung	HPMCP	338	4,4
	CAP	402	9,9
	Eudragit [®] L	688	5,1
Emulsion	HPMCP	406	5,4
	CAP	266	9,1
	Eudragit [®] L	206	5,8
Latex- dispersion	Eudragit [®] L	400	12,0
Ammonium- salzlösung	Coating CE 5142	265	9,0

Tab.5: Zerfallszeiten magensaftresistenter Filmtabletten mit Placebokernen in künstlichem Darmsaft pH 6,8 nach EuAB III

Alle untersuchten Filmtabletten erfüllen in Bezug auf Zerfallbarkeit die Forderungen des Europäischen Arzneibuches. Von Interesse ist allerdings, daß sich die Reihenfolge in der Zerfallsgeschwindigkeit der aus organischer Lösung hergestellten Filmtabletten (HPMCP/CAP/Eudragit[®] L) bei den aus der Emulsion hergestellten Filmtabletten umkehrt. Alle Filmtabletten zerfallen jedoch so schnell, daß dies in der praktischen Anwendung keine Rolle spielt.

5.1.2.2. Bestimmung des kritischen in-vitro pH-Auflösebereiches

Die Vorschriften des Europäischen Arzneibuches zur Bestimmung der Zerfallszeit von magensaftresistenten und dünn darm löslichen festen Arzneizubereitungen sind auf die Praxis abgestimmt und beträchtlich vereinfacht. Sie wählen mehr oder weniger willkürlich die Zweistundengrenze für die Bestimmung der Magensaftresistenz mit einem pH-Wert von 6,8 für die Dünn darm löslichkeit um den von diesen doch recht willkürlichen Normen abweichenden Fällen und den in den aufeinanderfolgenden Darmabschnitten sich stetig erhöhenden pH-Werten mehr Rechnung zu tragen, wurden diese pharmakopoekonformen Messungen durch den kritischen in-vitro pH-Auflösebereich ergänzt. Dieser Begriff, der 1960 von Wagner und Mitarb. (69) eingeführt wurde und anschließend wieder in Vergessenheit geriet, ergibt sich aus dem Verlauf der Zerfallszeiten dünn darm löslicher Filmtabletten bei steigenden pH-Werten und bietet zusätzliche interessante Informationen. Betrachtet man den Kurvenverlauf, so lassen sich drei Bereiche unterscheiden (s. Abb. 29).

Im ersten Bereich ist der Filmbildner unlöslich, er quillt höchstens etwas auf, die Filmtabletten zerfallen in diesem Bereich nicht oder erst nach mehreren Stunden.

Im zweiten Bereich beginnt der Filmbildner sich zu lösen und als unmittelbare Folge davon werden schnellere, bzw. mit steigendem pH abnehmende Zerfallszeiten der Filmtabletten beobachtet.

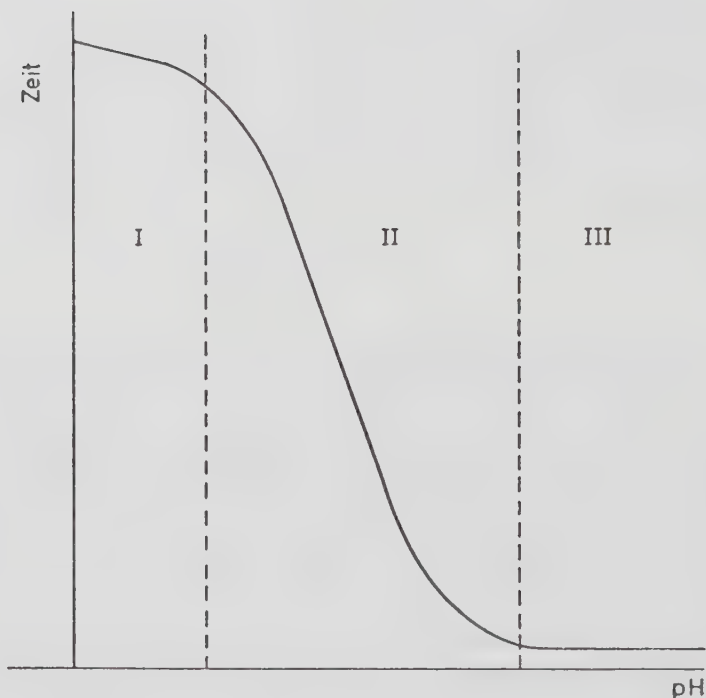


Abb.29: Verlauf der Zerfallszeiten dünndarmlöslicher Filmtabletten in Abhängigkeit vom pH-Wert des Auflösemediums (schematisch)

Im dritten Bereich nimmt die Zerfallszeit schließlich konstant niedrige Werte an. Die Werte in diesem letzten Bereich entsprechen praktisch den Werten, die auch mit der Methode der Europäischen Pharmakopoe erhalten werden. Der zweite Bereich, den Wagner als den kritischen in-vitro pH-Auflösebereich definierte, ist ohne Zweifel sowohl für den Beginn der Zerfallbarkeit, als auch für die Auflösungsgeschwindigkeit von besonderer Bedeutung. Deshalb wurden auch die kritischen in-vitro pH-Auflösebereiche der mit verschiedenen Zubereitungen umhüllten Arzneiformen gemessen.

Zur Bestimmung des kritischen in-vitro pH-Auflösebereiches nach Wagner wurden die Zerfallszeiten von je 12 magensaftresistent überzogenen Filmtabletten im Erweka-Zerfallstester nacheinander in Pufferlösungen mit folgenden pH-Werten bestimmt:

1,2; 2,0; 2,8; 3,4; 4,4; 5,0; 5,3;
5,6; 5,8; 6,0; 6,3; 6,5; 6,7; 7,0; 7,5.

Der kritische in-vitro pH-Auflösebereich wurde dabei folgendermaßen definiert:

Unterer pH-Grenzwert: Zerfallszeit sinkt unter 30 Minuten

Oberer pH-Grenzwert: Zerfallszeit wird konstant.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefaßt.

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	krit. pH- Auflösebereich
Organische Lösung	HPMCP	5,2 - 6,0
	CAP	5,9 - 6,3
	Eudragit [®] L	5,9 - 6,0
Emulsion	HPMCP	5,6 - 6,3
	CAP	5,6 - 6,3
	Eudragit [®] L	5,9 - 6,3
Latex- dispersion	Eudragit [®] L	5,0 - 5,8
Ammoniumsalz- lösung	Coating CE 5142	5,6 - 6,5

Tab.6: Kritische in-vitro pH-Auflösebereiche
magensaftresistenter Filmtabletten

Deutlich geht daraus hervor, daß HPMCP-Tabletten bei niedrigeren pH-Werten zerfallen, als die der anderen Filmbildner. Die vom Hersteller erhobene Forderung des Zerfalls ab pH 5,5 aus der organischen Lösung wird also sogar noch unterschritten. Bei noch tieferen pH-Werten beginnen mit Eudragit [®] L Latexdispersion überzogene Tabletten zu zerfallen, nämlich schon

ab pH 5,0, im Gegensatz zu den anderen mit Eudragit[®] L überzogenen Tabletten, die ab pH 5,9 zerfallen. Dies wird wieder zum Teil durch die hydrophilere Struktur des Eudragit[®] L in der Latexdispersion verursacht.

5.1.2.3. Wirkstoffabgabe bei verschiedenen pH-Werten

Aus literaturbekannten Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten bei verschiedenen pH-Werten kann nicht direkt auf den Beginn der Wirkstoffabgabe aus überzogenen Tabletten geschlossen werden. Deswegen wurde untersucht, bei welchem pH-Wert die verschieden überzogenen Tabletten beginnen, ihren Wirkstoff freizusetzen, wenn man sie, ähnlich wie in vivo, einem Auflösungsmedium aussetzt, dessen pH-Wert steigt. Bestimmungen des Freisetungsverhaltens lassen bereits erkennen, wenn Arzneistoffe durch die noch nicht gelöste, höchstens gequollene, Umhüllung diffundieren. Messungen der Zerfallbarkeit hingegen geben nur Hinweise, ob die Umhüllung intakt oder durchbrochen ist.

Zur Messung wurden je 12 magensaftresistent überzogene Tabletten mit einem Durchmesser von 7 mm, einer Dicke von 4 mm, einem Gewicht von 120 mg und einem Gehalt von 25 mg Coffein einzeln in einer auf 37°C thermostatierten Durchflußzelle untersucht. Die Zelle wurde mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 2,5 ml/min von Lösungen mit verschiedenen pH-Werten (s.Tab.7) so durchflossen, daß nach zwei Stunden ein pH von 5,8 erreicht war.

Die Extinktion wurde bei 270 nm bestimmt, da hier keiner der Filmbildner und Hilfsstoffe Absorption zeigt. Die Ergebnisse dieser Bestimmung sind in Abb.30 graphisch dargestellt. Dabei stellt jeder Punkt die bei diesem pH-Wert in 10 Minuten freigesetzte Menge Coffein in % der Dosis dar.

pH-Wert	Durchflußzeit (min)	pH-Wert	Durchflußzeit (min)
1,2	60	5,8	130
2,0	70	6,0	140
2,8	80	6,3	150
3,4	90	6,5	160
4,4	100	6,7	170
5,3	110	7,0	180
5,6	120	7,5	190

Tab.7: pH-Werte und Durchflußzeiten der Freisetzungsmedien

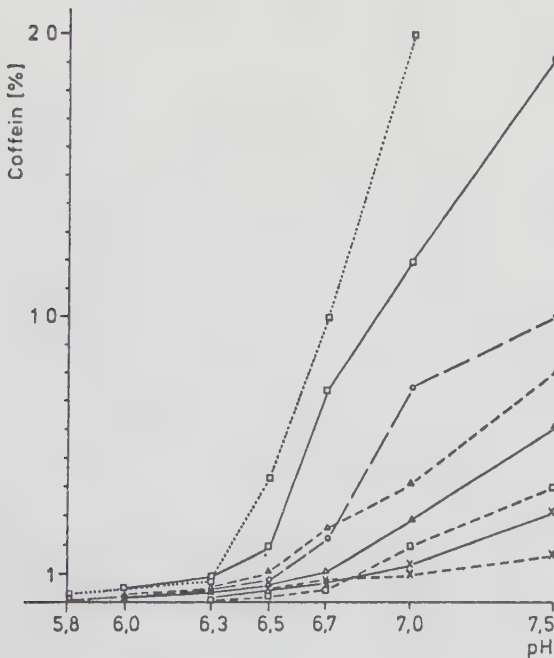


Abb.30: Freisetzung von Coffein aus magensaftresistenten Filmtabletten bei verschiedenen pH-Werten
CAP (x), Eudragit® (□) und HPMCO (Δ) aus organischer Lösung (—), aus lösungsmittelarmer Emulsion (----), aus Latexdispersion (....) sowie Coating CE 5142 aus ammoniakalischer Salzlösung (-o- -o-)

Coffein wurde als Modells substanz gewählt, weil es eine vom pH weitgehend unabhängige Löslichkeit in Wasser besitzt. Unter den gewählten Versuchsbedingungen beginnen die mit Eudragit[®] L-Latexdispersion und mit Coating CE 5142 Ammoniumsalzlösung überzogenen Tabletten ihr Coffein bereits bei pH 5,8 freizusetzen. Es folgen die mit Eudragit[®] L und HPMCP aus organischer Lösung umhüllten und die mit HPMCP aus der Emulsion hergestellten Filmtabletten bei pH 6,0. Die anderen Filmbildner und Zubereitungen beginnen erst bei pH 6,3 mit der Coffeinfreisetzung.

Die Freisetzungsraten des Coffeins waren unter diesen Versuchsbedingungen am schnellsten für die Überzüge Eudragit[®] L aus Latexdispersion und aus organischer Lösung, gefolgt von Coating CE 5142 aus Ammoniumsalzlösung, sowie HPMCP aus Emulsion und organischer Lösung.

Die in Tabelle 5 enthaltenen Zerfallszeiten im Erweka-Zerfallstester bei pH 6,8 weichen von den Ergebnissen dieser Versuchsanordnung etwas ab. Sicherlich sind hierfür der unterschiedliche Versuchsaufbau, sowie verschieden starke mechanische Bewegungseinflüsse bei der Erweka-Methode und bei der Durchflußzelle verantwortlich zu machen. Allerdings beginnt die Freisetzung des Coffeins bis auf die mit HPMCP aus der Emulsion und bis auf mit dem schon vorher stark quellenden Coating CE 5142 aus Ammoniumsalzlösung umhüllten Filmtabletten immer beim oberen Wert des kritischen in-vitro pH-Auflösebereiches.

Diese Freisetzungsversuche decken sich auch nicht mit den aus der Literatur bekannten Daten der Löslichkeit der reinen Filmbildner. In Tabelle 8 sind sie vergleichend den hier vorgelegten Werten gegenüber gestellt. Als reines Pulver löst sich z.B. Eudragit[®] L, in der Qualität, wie es in der Latexdispersion vorliegt, sehr langsam auf. Als Tablettenüberzug gibt es den Wirkstoff am schnellsten frei. Ähnlich verhält es sich mit Eudragit[®] L aus der organischen Lösung. Die Cellulosederivate dagegen lösen sich als Pulver schnell, setzen aber langsam frei. Auch der Beginn der pH-abhängigen Auflösung der Filmhüllen liegt bei höheren pH-Werten als der Beginn der Wirkstoff-

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Eigene Ergebnisse Freisetzung krit. i.v. pH-Auflöse- bereich ab pH	Literaturangaben löslich ab pH 100 µg/min · cm ²
Organische Lösung	HPMCP CAP Eudragit® L	6,0 6,3 6,0 5,2 - 6,0 5,9 - 6,3 5,9 - 6,0	5,8 (113) 6,0 (200) 6,3 (113) 6,7 (113) 6,0 (26)
Emulsion	HPMCP CAP Eudragit® L	6,0 6,3 6,3 5,6 - 6,3 5,6 - 6,3 5,9 - 6,3	
Latex- dispersion	Eudragit® L	5,8 5,0 - 5,8	5,5 (201) 6,5 (201)
Ammonium- salzlösung	Coating	5,8 5,6 - 6,5	

Tab.8: Zerfallbarkeiten dünndarmlöslicher Filmbildner

abgabe der Filmtabletten. Dies läßt sich mit einer Diffusion des Wirkstoffes durch den noch ungelösten aber gequollenen Film erklären.

In der Literatur werden viele Einflüsse (2.5.1.1.) auf das Lösungsverhalten diskutiert. Aus den vorliegenden Daten geht aber hervor, daß diese in der Praxis wenig relevant sind. Denn bringt man die Filmbildner auf Kerne auf, so entstehen möglicherweise Wechselwirkungen zwischen Film und Kern. Diese Wechselwirkungen, sowie andere Einflüsse auf die Zerfallbarkeit, werden in 5.2. behandelt.

5.1.3. Mechanische Festigkeit der Filmtabletten

Der Abrieb der Filmtabletten wurde mit dem Roche-Friabilator bestimmt und lag bei allen Filmtabletten bei 0 %.

Die Bruchfestigkeit wurde an jeweils 10 Filmtabletten mit dem Erweka Bruchfestigkeitstester bestimmt. Gerätebedingt ergab sich eine hohe relative Standardabweichung, die auch bei den nicht umhüllten Placebos mit einer Bruchfestigkeit von 35 N schon 9 % betrug. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Bruchfestig- keit (N)	s _{rel} (%)
Organische Lösung	HPMCP	77	10,4
	CAP	72	9,7
	Eudragit [®] L	77	9,1
Emulsion	HPMCP	60	13,3
	CAP	66	9,1
	Eudragit [®] L	53	13,2
Latex- dispersion	Eudragit [®] L	59	11,9
Ammonium- salzlösung	Coating CE 5142	61	14,0

Tab.9: Bruchfestigkeiten magensaftresistent überzogener Filmtabletten

Aus den Bestimmungen des Abriebs und der Bruchfestigkeiten ist zu entnehmen, daß alle Filme den Kern ausreichend gegenüber mechanischer Beanspruchung schützen.

Es läßt sich aus den Bruchfestigkeiten auch ablesen, daß während des Umhüllens mit wasserhaltigen Zubereitungen Wasser in den Kern gelangt sein muß, welches Quellungen oder Lockerungen von interpartikulären Bindungen verursacht hat. Bei allen Filmtabletten aus wasserhaltigen Umhüllungszubereitungen liegen die Bruchfestigkeiten signifikant unter denjenigen der mit organischen Lösungen umhüllten Filmtabletten. Bei anderen als den hier verwendeten Placebokernen, beispielsweise bei Kernen mit hygroskopischen Wirkstoffen, sind Nachhärtungen und Zerfallsbeeinträchtigungen schon nach kurzzeitiger Lagerung nicht völlig auszuschließen. Selbst wenn das gesamte eindiffundierte Wasser sich wieder heraustrocknen läßt, können Brückenbildungen durch Anlösen oder Sinterung einzelner Partikel zu solchen unerwünschten Erscheinungen führen.

5.2. Lackierungstechnologische Einflüsse auf die Zerfallbarkeit und Freisetzung dünndarmlöslicher Filmtabletten

Aus den unter 5.1. vorgestellten Eigenschaften ergaben sich Unterschiede, die sich nicht allein aus den chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der Filmbildner selbst erklären lassen. Um diese Unterschiede näher zu deuten, wurde der Einfluß derjenigen Parameter untersucht, die während des Lackiervorganges zwischen Lack, Lösungsmittel und Tablette auftreten können. Solche Parameter sind:

Verlauf der Filmbildung aus den verschiedenen Zubereitungen,
Koaleszenz der aufgesprühten Tröpfchen,
Oberflächeneigenschaften von Tabletten und Lack,
Wechselwirkung zwischen Filmbildner und Lösungsmittel und
Wechselwirkung zwischen Tablettenkern und Lösungsmittel.

5.2.1. Oberflächeneffekte

5.2.1.1. Benetzbarkeit und Oberflächenspannung der Filme und Tabletten

Schon 1966 postulierte Banker (8), daß eine einwandfreie Koaleszenz der versprühten Tröpfchen zur Erzielung qualitativ guter Überzüge notwendig ist. Eine gute Benetzbarkeit der Tablettenoberfläche mit der Umhüllungszubereitung vermag die Fähigkeit der einzelnen Tröpfchen zur Koaleszenz zu steigern. Deren Spreitung ist während der ersten Schritte des Umhüllungsprozesses von der Grenzflächenspannung zwischen der Tablettenoberfläche und der Umhüllungszubereitung abhängig. Erfassen lassen sich diese Werte mit Hilfe der Kontaktwinkelmessung (2.5.1.3.). Schon nach kurzer Zeit ist die Tablette mit einem dünnen Polymerfilm bedeckt, sodaß für den weiteren Verlauf nur noch die Koaleszenz der Tröpfchen der Umhüllungszubereitung auf dieser Polymerschicht von Interesse ist.

Die Kontaktwinkel wurden mit Hilfe des Benetzbarkeitsprüfgerätes Typ 28 Lorentzen u. Wettres bestimmt. Zur Verwendung kamen Placebos ($\varnothing$ 16 mm), die mit einem Preßdruck von 40 kN/cm^2 preßt wurden. Die Oberflächenspannungen der verschiedenen Umhüllungszubereitungen wurden mit einem Lauda-Tensiometer (Modell 1975) bei 20°C bestimmt.

Um die Effektivität der nicht direkt zugänglichen Grenzflächenspannung zwischen Tabletten- bzw. Filmoberfläche und Umhüllungszubereitung beurteilen zu können, wurden die Kontaktwinkel einer Reihe von Testflüssigkeiten bekannter Oberflächenspannung auf den Tabletten- und Filmoberflächen gemessen (s.Tab.10). Den Zusammenhang zwischen diesen gemessenen Kontaktwinkeln und den Oberflächenspannungen der Feststoffe und Testflüssigkeiten stellt die folgende Gleichung her (72):

$$\frac{1 + \cos \theta}{2} \cdot \frac{\gamma_1}{\sqrt{\gamma_1^d}} = \sqrt{\gamma_s^d} + \sqrt{\gamma_s^p} \cdot \sqrt{\frac{\gamma_1 - \gamma_1^d}{\gamma_1^d}}$$

θ : Kontaktwinkel

γ_1 : Oberflächenspannung der Testflüssigkeiten

γ_s : Oberflächenspannung der Tabletten und/oder Filme

γ^d : unpolarer Anteil der Oberflächenspannung, der durch Dispersionskräfte hervorgerufen wird

γ^p : polarer Anteil der Oberflächenspannung, der durch Dipolwechselwirkungen und Wasserstoffbrücken hervorgerufen wird.

Bei graphischer Auftragung von

$$\frac{1 + \cos \theta}{2} \cdot \frac{\gamma_1}{\sqrt{\gamma_1^d}} \quad \text{gegen} \quad \sqrt{\frac{\gamma_1 - \gamma_1^d}{\gamma_1^d}}$$

ergeben sich Geraden, aus deren Steigung und deren Ordinatenabschnitten γ_s^p und γ_s^d bestimmt werden können.

Diese verbesserte Methode wurde gegenüber der Bestimmung der kritischen Oberflächenspannung gewählt (2.5.1.3.), da sie weniger von der Art und Polarität der Testflüssigkeiten abhängt und demzufolge in vielen Fällen reproduzierbarere Ergebnisse liefert (33,72).

Die Ergebnisse dieser Bestimmungen sowie die Korrelationskoeffizienten der Geraden zeigen die Tabellen 11-12. Alle Korrelationskoeffizienten der Tabelle sind bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

Flüssigkeit	γ_1 (mN/m)	γ_1^d (mN/m)	γ_1^p (mN/m)
Wasser	72,3	18,7	53,6
Glycerin	65,2	28,3	36,9
Formamid	59,0	39,4	19,6
Ethylenglykol	47,5	29,3	18,2
Diethylenphthalat	37,0	30,0	7,0

Tab.10: Testflüssigkeiten zur Bestimmung der Oberflächenspannung fester Stoffe aus Kontaktwinkelmessungen (nach Ref.8)

Zubereitung	Filmbildner	Kontaktwinkel Zub./Tab. (°)	Kontaktwinkel Zub./Film (°)	Oberflächen- spannung der Zubereitungen (mN/m)
Organ. Lösung	HPMCP	25,8	17,1	26,2
	CAP	23,1	22,6	26,2
	Eudragit [®] L	21,9	13,7	24,8
Emulsion	HPMCP	36,9	28,1	28,2
	CAP	34,2	33,4	28,4
	Eudragit [®] L	50,0	13,7	29,2
Latex- dispersion	Eudragit [®] L	41,1	43,6	43,8

Tab.11: Kontaktwinkel und Oberflächenspannungen der Umhüllungs-
zubereitungen

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	γ_s^p	γ_s^d	γ_s	r
Tablette		2,47	29,46	31,94	0,866
Organ. Lösung	HPMCP	38,01	15,96	53,97	0,957
	CAP	49,94	10,07	57,01	0,938
	Eudragit [®] L	26,62	18,61	45,23	0,945
Emulsion	HPMCP	51,37	3,53	54,90	0,985
	CAP	73,44	3,06	76,50	0,998
	Eudragit [®] L	36,94	12,83	49,77	0,925
Latex- dispersion	Eudragit [®] L	41,94	10,16	52,10	0,961

Tab.12: Oberflächenspannungen der Tabletten- und Filmoberflächen in 10^{-3} N/m

Bei der Betrachtung dieser Tabellen lassen sich zwar keine quantitativen Korrelationen finden, qualitative Schlußfolgerungen sind jedoch möglich. An Tabelle 11 fällt auf, daß die organischen Zubereitungen den niedrigsten Kontaktwinkel, also die günstigste Benetzbarkeit haben, gefolgt von den Emulsionen und der Latexdispersion. Berücksichtigt man die günstige Affinität zwischen den verwandten Polymeren und den organischen Lösungsmitteln, dann ist dies nicht verwunderlich. Die Werte der Tabelle 12 geben hierzu die zahlenmäßigen Erklärungen und lassen folgenden Schluß zu. In der ersten Phase des Filmaufbaus gilt, je näher die Oberflächenspannung der Zubereitungen an die Oberflächenspannung der Tablette rückt, umso größer werden die Kontaktwinkel und desto weniger kommt es zur Koaleszenz der Tröpfchen. In der zweiten Phase des Filmaufbaus ergibt sich aus Tabelle 12, daß, je größer der Unterschied des Dispersions-

anteils der Oberflächenspannung des Films und der Oberflächenspannung der Umhüllungszubereitung ist, desto größer werden die Kontaktwinkel der Zubereitungen auf den Filmen. Eine Ausnahme hierfür bildet nur die rein wäßrige Eudragit ^(R) Latexdispersion.

5.2.1.2. Filmbildung

Um die Zusammenhänge zwischen Grenzflächeneigenschaften, Zerfallbarkeit und Freisetzung studieren zu können, wurden die Filmbildung bzw. die Filmbildungseigenschaften der Umhüllungszubereitungen einmal nach dem Aufsprühen auf Objektträger mikroskopisch untersucht (s.Abb.31), außerdem nach Aufsprühen auf Placebokerne durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (s.Abb.32) und drittens durch einfache Sprühtrocknung von Emulsionszubereitungen. In diesem letzteren Fall wurde ebenfalls versucht, mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen die Tendenz zur Verfilmung anhand der Hohlkugelbildung zu beurteilen (s.Abb.33). Das Rasterelektronenmikroskop eignet sich für die Beobachtung der Filmoberflächen ganz besonders, da die Objekte auf einfache Weise, zerstörungsfrei, mit großer Auflösung und plastisch wiedergegeben werden (202-206).

Entsprechend der Unterschiedlichkeit im Koaleszenzverhalten verläuft auch die physikalische Filmbildung in den untersuchten drei Fällen der verschiedenen Umhüllungszubereitungen nicht gleichartig. Eine Reihe von Koaleszenzversuchen auf Objektträgern ergab, daß einzelne Tröpfchen der organischen Umhüllungs-lösungen zunächst zu einem transparenten Flüssigkeitsfilm zusammenfließen. Beim Trocknen beginnen die Lösungsmittel vom Flüssigkeitsfilmrand her nach innen abzdunsten, wobei ein nahezu transparenter Polymerfilm zurückbleibt (s.Abb.31). Auf dieser Photographie unsichtbar verdunsten die Lösungsmittel natürlich auch von der Flüssigkeitsfilmoberfläche nach oben bzw. in die umgebende Atmosphäre.

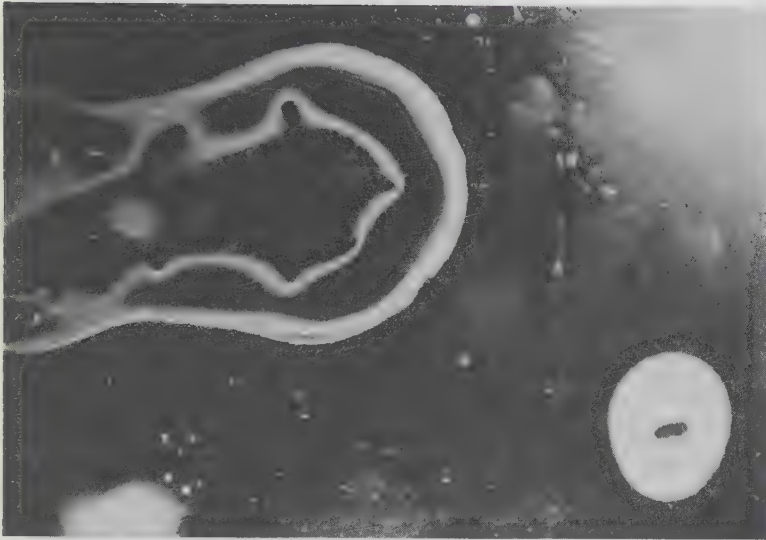
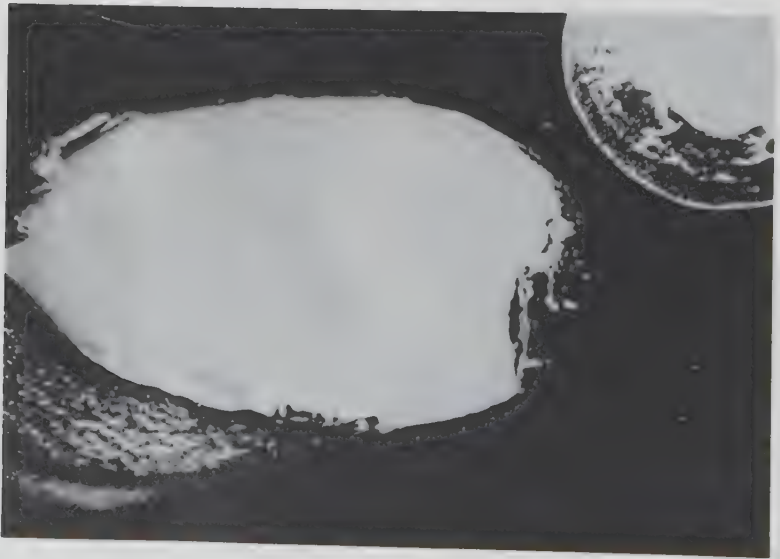
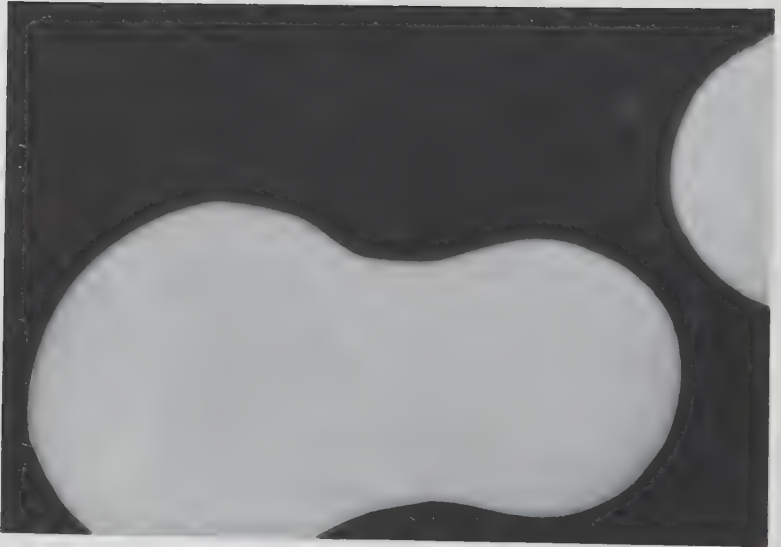
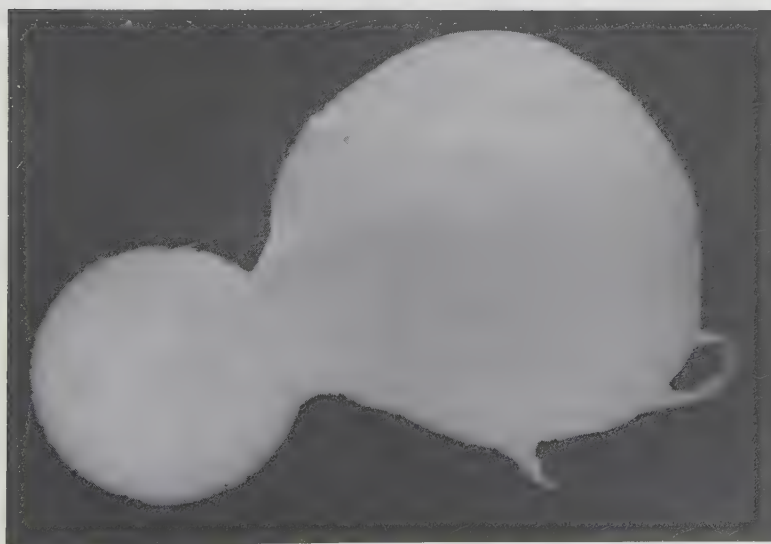
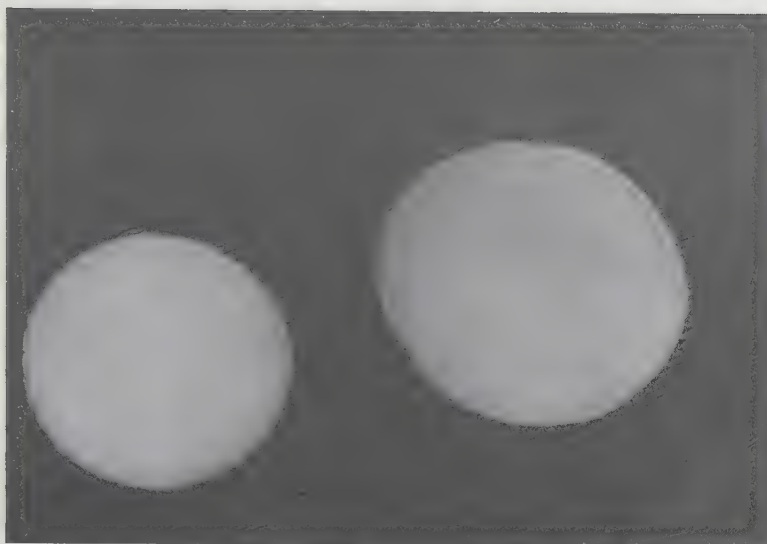


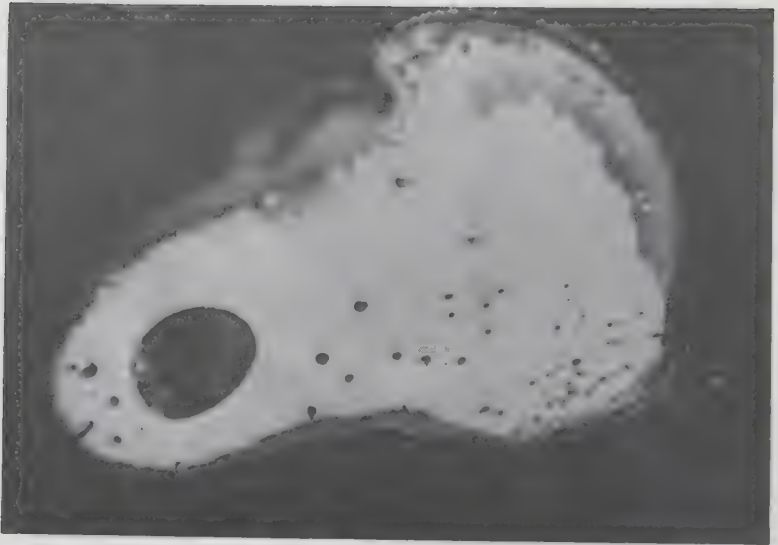
Abb.31: Filmbildung auf Objektträgern einer
a) organischen Umhüllungslösung



b) Latexdispersion



c) lösungsmittelarmen Umhüllungsemulsion (Teil 1)



c) lösungsmittelarmen Umhüllungsemulsion (Teil 2)

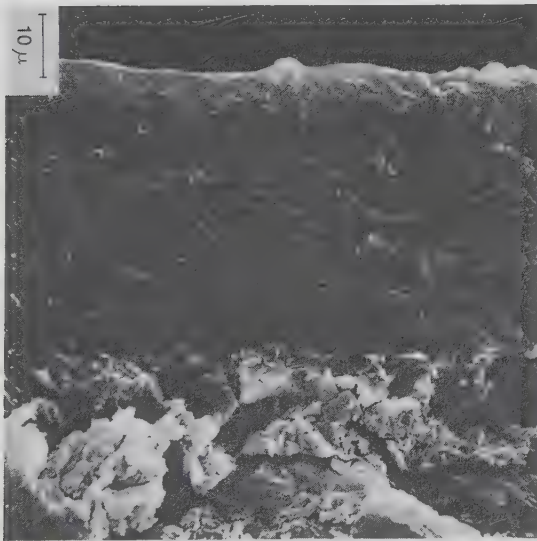
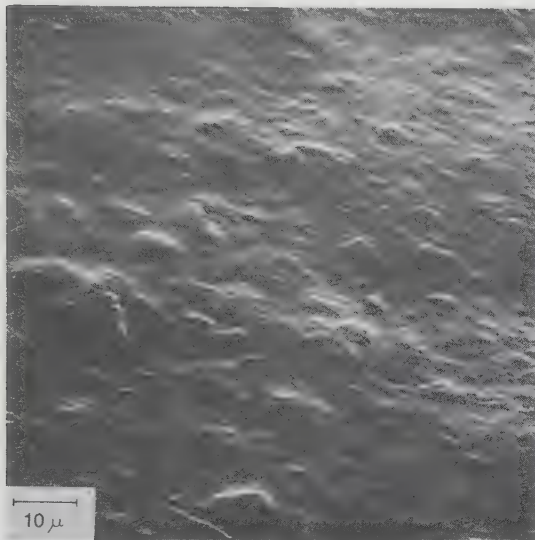
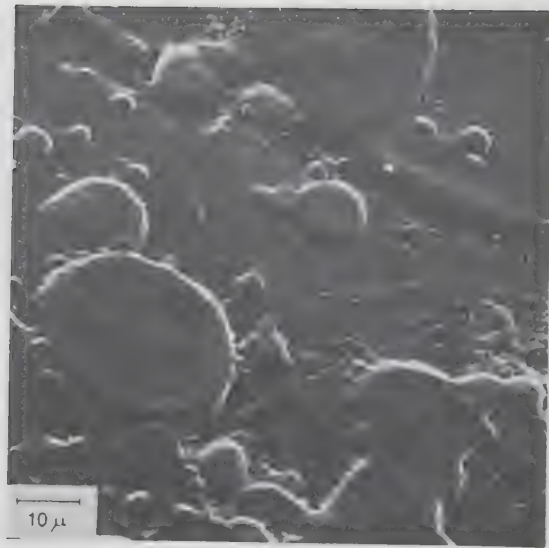


Abb.32: REM-Aufnahmen von Filmüberzügen

a) aus organischer Lösung (Oberflächenaufnahme und Bruch)



b) aus lösungsmittelarmer Emulsion (Oberflächenaufnahme und Bruch)

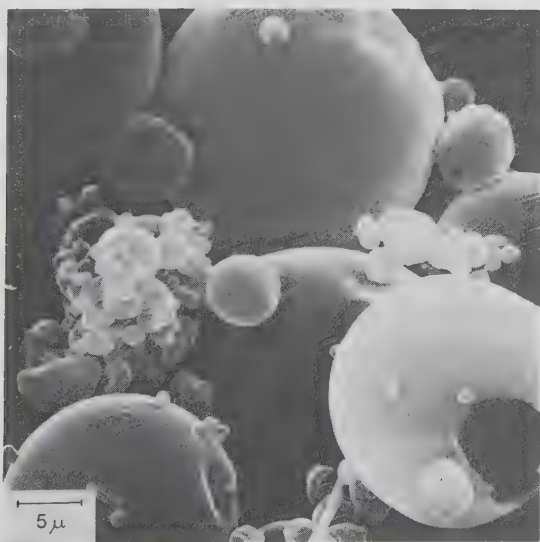
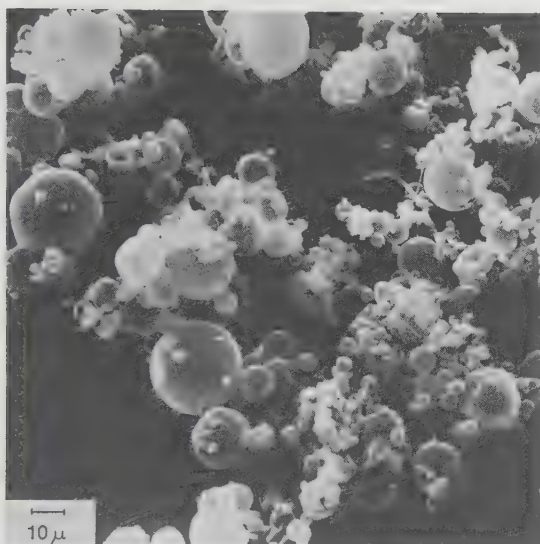


Abb.33: REM-Aufnahme einer sprühgetrockneten lösungsmittel-armen Umhüllungsemulsion

Auch nebeneinander plazierte Tröpfchen von Emulsionszubereitungen und von Latexdispersionen fließen bei dieser Versuchsanordnung zunächst zu einem Flüssigkeitsfilm zusammen. Im Gegensatz zu den vorher erwähnten Umhüllungslösungen sind diese Flüssigkeitsfilme jedoch nicht transparent, sondern als Mehrphasensysteme mehr oder weniger milchig. Trotzdem ergeben sich nach der Trocknung bzw. nach Abdunsten der flüchtigen Bestandteile praktisch fast transparente Filme.

Bei den wäßrigen Latexdispersionen beruht eine optimale Filmbildung auf dem Zusammenwirken mehrerer Faktoren. Einer davon geht auf die Herstellung der Latexdispersion durch eine Emulsionspolymerisation zurück. Im Verlauf dieses Herstellungsvorganges werden die Filmbildnerpartikel nicht nur feinst dispergiert, sie erhalten auch eine ganz bestimmte Anordnung der Moleküle, die auf der vor der Polymerisation stattfindenden Mizellbildung aufbaut. Wie bei jeder Mizellbildung, orientieren sich in diesem ersten Herstellungsschritt die hydrophilen oder hydratisierten Molekülteile in den winzigen Emulsionströpfchen. Diese Ordnung an den Grenzflächen bleibt in den Tröpfchen und später auch im Film weitgehend erhalten, da sie während der Polymerisation fixiert wird (207,208). Dieser Vorgang erklärt die gute Stabilisierung der Latexdispersion. Weiterhin wird die Glas-temperatur einer Latexdispersion mit Hilfe geeigneter Weichmacher- bzw. Emulgatormengen und -qualitäten erniedrigt. Dies reicht jedoch in den meisten Fällen noch nicht aus, weshalb der Hersteller zur weiteren Erniedrigung der Glastemperatur einen weiteren Weichmacherzusatz von 10-25 % vorschreibt. Schließlich wird noch durch eine geänderte, verhältnismäßig weniger verzweigte Kettenstruktur des Polymeren die Glastemperatur ebenfalls gesenkt. Insgesamt erfolgt die Bildung homogener fester Filme aus Latexdispersionen eben aufgrund dieser Voraussetzungen recht günstig. Daneben wirkt sich zusätzlich vorteilhaft aus, daß nur ein einheitliches Lösungsmittel, nämlich Wasser, zu verdunsten ist.

Bei den Umhüllungsemulsionen ist die Polymerfilmentstehung etwas problematischer bzw. komplizierter. Strengere Vorbedingungen,

welche eine chemische Abwandlung der Filmbildner aus bestimmten Gründen verbieten und die aus Umweltgründen einen beträchtlichen Wasserzusatz sowie eine drastische Lösungsmittelreduktion fordern, führen zu einer gewissen Beeinträchtigung der Filmbildung. Es muß deshalb darauf geachtet werden, daß neben den in der Regel vorgegebenen Mengen an Weichmachern bzw. Emulgatoren, vor allem durch eine wohlüberlegte Wahl von geeigneten Restlösungsmittelqualitäten und -quantitäten, die Glasktemperatur während der Filmbildung doch so weit abgesenkt wird, daß noch eine pharmazeutisch brauchbare Filmbildung stattfinden kann. Wegen dieser nicht einfachen Vorbedingungen und weil nicht nur Wasser, sondern auch diverse Lösungsmittel abgetrieben werden müssen, entstehen nicht immer ganz kompakte, sondern mehr oder weniger porös strukturierte Filmschichten (s.Abb.32), in denen teilweise noch die Struktur der Sprühtröpfchen erhalten ist. Trotz dieser porigen Struktur besitzen diese Filme jedoch, wie vor allem die Magensaftresistenz zeigt, keine schlechteren Eigenschaften als die praktisch nicht porösen Filme, die aus organischen Lösungen oder Latexdispersionen hergestellt wurden. Als Grund hierfür kann die Tatsache angenommen werden, daß die Poren von Schicht zu Schicht nicht durchgängig sind. Wie durch Sprühtrocknungsversuche demonstriert werden kann, haben auch die Filmbildner in Emulsionen noch ausgezeichnete Verfilmungseigenschaften. Dies beweisen die sich hierbei bildenden Hohlkugeln mit einer zusammenhängenden Filmhülle, wie sie auch bei der Sprühtrocknung von Filmbildnerlösungen zu erwarten sind (s.Abb.33).

5.2.1.3. Zusammenfassung der Einflüsse der Oberflächeneffekte

Es zeigt sich aus all diesen Befunden, daß trotz relativ grosser Unterschiede in den Oberflächeneigenschaften und in der hieraus resultierenden Filmstruktur diese keinen wesentlichen Einfluß auf die Magensaftresistenz, auf die Zerfallbarkeit und auf

die Freisetzung aus dünndarmlöslichen Filmtabletten nehmen, sondern nur auf die Rauigkeit und Haftung der Filme auf den Tabletten. Der geringe Einfluß der Filmstruktur auf Zerfallbarkeit und Freisetzung läßt sich aus der Tatsache erklären, daß die Filme schließlich dadurch entstehen, daß die organischen Lösungsmittel verdunsten, in denen der Filmbildner solvatisiert ist. Somit vollzieht sich die Filmbildung immer aus praktisch gesättigter organischer Lösung, was die stets gleiche Mikrostruktur des Filmes erklären kann. Trotz Unterschiedlichkeit der Filmstruktur und der Oberflächeneigenschaften der aus Lösungen und aus Dispersionssystemen gewonnenen Überzüge ist der Schutz der umhüllten Arzneiformen gegenüber Magensaft immer gewährleistet. Deshalb können sowohl Emulsionsformulierungen, wie auch Latexdispersionen praktisch problemlos gegen die organischen Umhüllungszubereitungen ausgetauscht werden. Bei den Emulsionszubereitungen wird noch der Vorteil eingehandelt, daß im Falle einer Formulierungsänderung von organischen auf wäßrige Systeme die Filmbildner keine Strukturänderung erfahren müssen, fast jeder gewünschte Weichmacher eingesetzt werden kann und die getrockneten Überzüge deshalb sowohl aus organischen, als auch aus wäßrigen Applikationszubereitungen qualitativ und quantitativ genau aneinander anzupassen sind.

5.2.2. Wechselwirkungen während des Sprühens

Während des Sprühvorganges kommt der zu umhüllende Kern in intensiven Kontakt mit den Lösungsmitteln der Umhüllungszubereitungen. Infolge seiner Porosität kann der Kern diese in Abhängigkeit von ihrer Flüchtigkeit und in Abhängigkeit von der Viskosität der Umhüllungszubereitungen aufnehmen. Im anschließenden Trocknungsvorgang werden sie zum überwiegenden Teil wieder abgegeben. Oft reichen jedoch schon kurze Einflußzeiten der Lösungsmittel aus, um Bindungskräfte innerhalb des Kerns zu verändern. Auch die Filme behalten je nach ihrer Affinität zu den Lösungsmitteln noch bestimmte Anteile davon zurück, die bei

einem Ungleichgewicht, das heißt, wenn entweder Umhüllung oder Kerne relativ mehr Lösungsmittel enthalten, noch in Wechselwirkung mit dem Kern treten können.

Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit solcher Lösungsmittelinteraktionen in fertigen Filmtabletten geben Vorversuche, bei denen an Filmbildnerrohmaterial und an nicht umhüllten Kernen die Lösungsmittelaufnahme bzw. -absorption bestimmt wird. Diese lassen sich dann in Beziehung zu den Restlösungsmittelgehalten der fertigen Filmtabletten nach dem Trocknen setzen.

5.2.2.1. Lösungsmittelaufnahme

Die Lösungsmittelaufnahme, bzw. die Bindung von Lösungsmitteln in gepulverten Filmbildnern und nicht umhüllten Kernen wurde bestimmt, indem diese bei Raumtemperatur 96 Stunden lang in den dampfgesättigten Atmosphären der verwendeten Lösungsmittel gelagert wurden. Die Lösungsmittelaufnahme, bzw. die Lösungsmittelabsorption durch die Filmbildner oder Kerne wurde über diese Zeit gravimetrisch bestimmt. Gleichzeitig wurden die Zerfallszeiten und Bruchfestigkeiten der so behandelten Kerne untersucht. Dabei ergaben sich bei allen gepulverten Filmbildnern und Kernen typische Sättigungskurven, die in ein ebenes Plateau einmündeten. Diese Plateaus wurden von den reinen, gepulverten Filmbildnern nach 50-100 Stunden erreicht (s.Tab.13). Im Falle der Kerne wurde die Lösungsmittelaufnahme nach zwei Stunden angegeben, da nach dieser Zeit die Werte denen der unter Praxisbedingungen nicht abtreibbaren Restlösungsmittelgehalte bereits sehr nahe kommen. Die Werte der Lösungsmittelaufnahme der Kerne sowie die Einflüsse der Lösungsmittel auf diese sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Filmbildner	Wasser	Aceton	Ethanol	Essig- ester	Butyl- glykol	sek. Butanol
HPMCP	14	121	58	154	29	63
CAP	15	133	40	180	13	41
Eudragit [®] L	44	100	109	80	26	97
Eudragit [®] L/ Latexdispers.	14	109	123	70	23	140
Coating CE 5142	10	134	47	244	14	54

Tab.13: Lösungsmittelaufnahme dünn darm löslicher Filmbildner-
pulver aus dampf gesättigter Atmosphäre nach 96 Std.
in %

Kerne	Wasser	Aceton	Ethanol	Essig- ester	Butyl- glykol	sek. Butanol
Lösungs- mittelauf- nahme nach 2 h in %	1,4	1,0	0,6	1,5	0,1	0,3
Zerfall (sec.)	25	35	17	21	28	22
Bruchfestig- keit (N)	14,5	20,6	16,7	19,6	17,7	17,7

Tab.14: Lösungsmiteleinflüsse auf Kerne (Ausgangszerfallszeit
der Placabokerne 42 sec., Ausgangsbruchfestigkeit
29,6 N)

Aus Tabelle 14 geht hervor, daß Lösungsmittel insgesamt großen Einfluß auf die Zerfallsgeschwindigkeit und Bruchfestigkeit der von uns untersuchten Placebokerne nehmen. Dabei treten graduelle Unterschiede des Lösungsmittelleinflusses auf. So zeigt sich, daß im Verhältnis Lösungsmittelaufnahme zu bewirkter Zerfallszeitverkürzung, bei den von uns untersuchten Kernen, Ethanol als Lösungsmittel in den organischen Umhüllungs-lösungen und Butylglykol sowie sekundäres Butanol als Ingredienzen der Emulsionszubereitung den größten Einfluß nehmen. Der Einfluß von Wasser ist vergleichsweise gering. Je nach Art der Zusammensetzung der Kerne und der Art der Lösungsmittel (Hydrophilie oder Lipophilie) ist auch eine Zerfallszeitverlängerung denkbar.

5.2.2.2. Restlösungsmittel in Filmtabletten

Zur Messung der Lösungsmittelreste wurde ein Teil der Filmtabletten nach dem Besprühen 18 Stunden bei Raumtemperatur ($22 \pm 1^\circ\text{C}$), ein anderer Teil bei 31°C getrocknet und anschließend die Lösungsmittelreste gaschromatographisch ermittelt. Dazu wurden jeweils 5 Filmtabletten mit 1 ml n-Butanol und 1 μl sec. Butanol (innerer Standard für organische Lösungsmittel) bzw. mit 1 ml 1,2-Propylenglykol und 1 μl Amylalkohol (innerer Standard für die Lösungsmittel der Emulsion) innig verrieben und 1 μl der abfiltrierten Lösung mit dem Gaschromatographen Perkin-Elmer F 22 untersucht. Gaschromatographische Bedingungen:

	für org.Lösung	für Emulsion
Det.	FID	FID
Säule	1,8 m Säule Carbowax ^(R) 20ml 4 %	
Temp.S.	70°C	95°C
Temp.Inj.	230°C	230°C
Temp.Det.	290°C	290°C
N ₂	25ml/min bei 4,5bar	25ml/min bei 4,5bar
Ret.Zeit	3 min	8 min

Die Ergebnisse der gaschromatographischen Untersuchungen sind in Tabelle 15 zusammengefaßt.

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Lösungsmittelreste (%) nach	
		Trocknung bei RT	Trocknung bei 31°C
Organische Lösung	HPMCP	0,052	0,037
	CAP	0,107	0,097
	Eudragit [®] L	0,569	0,469
Emulsion	HPMCP	0,035	0,025
	CAP	0,056	0,041
	Eudragit [®] L	0,126	0,106

Tab.15: Lösungsmittelreste in Filmtabletten

In Tabelle 16 sind die einzelnen Lösungsmittelwerte nach Trocknung bei Raumtemperatur zusammengefaßt. Dabei wurden die Wassergehalte durch Karl-Fischer Titration ermittelt. Als Wassergehalte wurden die Unterschiede zum Gehalt der nicht überzogenen Tabletten angegeben. Sie haben meist ein negatives Vorzeichen, da die Wassergehalte durch den Trocknungsvorgang während der Lackierung oder durch azeotrope Verdampfung in der Regel niedriger lagen als der Ausgangswert der Placebokerne mit 4,9 %.

Die Bestimmung der Restlösungsmittelgehalte in Hüllen und Kernen der mit lösungsmittelhaltigen Zubereitungen behandelten Tabletten zeigt, daß sich diese wieder weitgehend abtrocknen lassen. Die mit der Emulsion behandelten Kerne liegen im Restlösungsmittelgehalt durchweg deutlich niedriger. Eudragit [®] L-Filme weisen dabei höhere, HPMCP-Filme niedrigere Werte auf. Auch die Trocknung bei etwas erhöhter Temperatur bringt nur mehr eine leichte Verbesserung.

Umhüllungs- zubereitung	Filmbildner	Ethanol	Aceton	Essig- ester	Butyl- glykol	sek. Butanol	Wasser
Organische Lösung	HPMCP	0,046	0,006	-	-	-	-0,18
	CAP	0,099	0,008	-	-	-	-0,20
	Eudragit® L	0,554	0,015	-	-	-	-0,06
Emulsion	HPMCP	-	-	0,009	0,022	0,004	-0,18
	CAP	-	-	0,007	0,032	0,010	-0,19
	Eudragit® L	-	-	0,001	0,117	0,008	-0,06
Latex- dispersion	Eudragit® L	-	-	-	-	-	+0,24
Ammonium- salzlösung	Coating CE 5142	-	-	-	-	-	-0,28

Tab. 16: Restlösungsmittel in Filmtabletten (in % des Filmtablettenengewichtes)

Bei den Lösungsmitteln, die den stärksten Einfluß auf die Kerne ausüben, nämlich Ethanol, sekundäres Butanol und Butylglykol, ist festzustellen, daß Eudragit[®]-Pulver die größte Menge an Lösungsmitteln aufnimmt und entsprechenderweise als Filmhülle die höchsten Restlösungsmittelgehalte aufweist. Dies zieht logischerweise den stärksten Lösungsmiteleinfluß auf die Eigenschaften der Filmtabletten nach sich, und es kann nicht verwundern, wenn sich die Hüllen der mit organischer Eudragit[®]-Umhüllungslösung überzogenen Kerne am schnellsten lösen oder durchlässig werden und ihren Wirkstoff am schnellsten freisetzen.

Durch das lange Verbleiben der Lösungsmittel auf der Tablette wird auch die Filmbildung und Koaleszenz der Tröpfchen über eine Gelbildung der Filmbildner mit den Lösungsmitteln erleichtert (209). Es entstehen mit Eudragit[®] auf diese Weise auch die unstrukturiertesten und homogensten Filme auf den Tabletten. Dieser Effekt wird noch dadurch verstärkt, daß die Umhüllungszubereitungen mit Eudragit[®] die niedrigsten Viskositäten aufweisen.

Bei der wäßrigen Eudragit[®]-Latexdispersion bleibt naturgemäß mehr Wasser in der Filmtablette zurück. Dies ist sicherlich für die Verstärkung des Effektes auf den schnelleren Zerfall der Filmtablette (5.1.2.1.) und die früher einsetzende Freisetzung (5.1.2.3.) des Wirkstoffes aus der Filmtablette verantwortlich. Diese Effekte beruhen jedoch sicher weniger auf den Lösungsmiteleinflüssen, als vielmehr auf der hydrophileren chemischen Struktur des Filmbildners Eudragit[®] in der Latexdispersion im Gegensatz zu Eudragit[®] L in den anderen Zubereitungen.

5.2.3. Einfluß der pH-Abhängigkeit der Viskosität

Die Auflösungsgeschwindigkeit einer Substanz hängt u.a. von den Eigenschaften der sie beim Auflösen umgebenden Schichten ab und damit u.a. auch von der Viskosität der beim Lösungsvorgang entstehenden und sie umgebenden Diffusionsschicht. Da deren Viskositäten nicht direkt gemessen werden können, wurde eine indirekte Methode angewandt. Hierzu wurden vergleichbare Salzlösungen der einzelnen Filmbildner hergestellt. Die Vergleichbarkeit wurde erzielt durch Verwendung derjenigen Filmbildnermenge, die einem Mol Säuregruppen des Filmbildners entspricht. Diese Konzentration wird im folgenden als die molare Säurewertigkeit (= 1 Mol Säuregruppen/1000 ml) bezeichnet. Die molaren Säurewertigkeiten der Filmbildner ergeben sich wie folgt:

HPMCP:	480,8
CAP:	448,0
Eudragit [®] L:	186,0
Eudragit [®] L 30 D:	186,0
Coating CE 5142:	860,6

Zur Messung wurden die Filmbildner in gleicher molarer Säurewertigkeit (= 1/20 mol Säurewertigkeit) gelöst und die Lösung auf pH 7,5 eingestellt. Ihre Viskositäten wurden bei 25°C mit dem Kapillarviskosimeter nach Ubbelohde mit hängendem Kugelniveau gemessen. Dann wurden die Lösungen mit 1 N-HCl auf fallende pH-Werte titriert und ihre spezifischen Viskositäten als

$$\eta_{\text{spez}} = \frac{\eta_{\text{Lösung}} - \eta_{\text{Lösungsmittel}}}{\eta_{\text{Lösungsmittel}}}$$

bestimmt. Um die Viskositäten bei immer den gleichen Konzentrationen zu messen, wurden alle Lösungen nach der pH-Einstellung jeweils auf die gleiche molare Säurewertigkeit verdünnt. Die Ergebnisse sind in Abb.33 dargestellt. Hierbei lassen sich die Cellulosederivate nur bis zum Ausfallen der Filmbildner

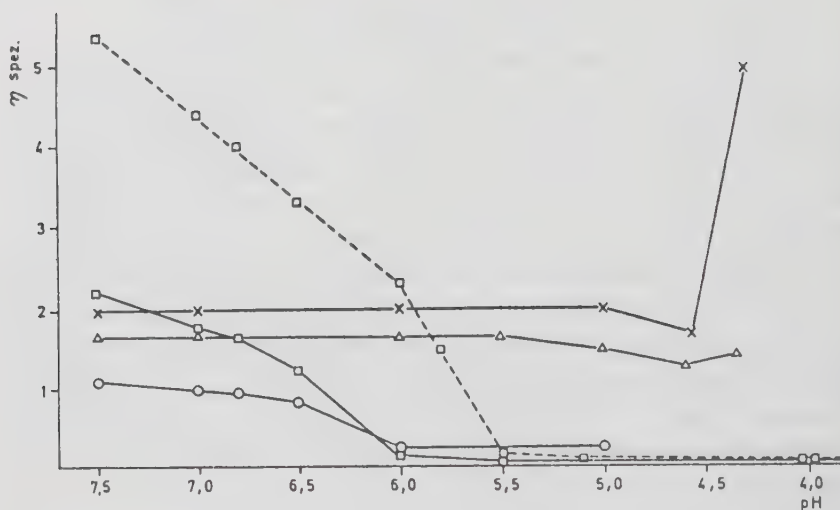


Abb.33: Viskosität dünn Darmlöslicher Filmbildner in Abhängigkeit des pH-Wertes des Lösungsmediums
CAP (x), Eudragit (R) L (□), HPMCP (Δ) und Coating CE 5142 (o) sowie Eudragit (R) L aus der Latexdispersion gewonnen (---).

bestimmen, da diese grobkörnig anfallen und die Kapillaren verstopfen. Betrachtet man nun anhand der hier verwendeten indirekten Methode die spezifischen Viskositäten der Filmbildnerlösungen in Abhängigkeit vom pH-Wert als Maß für die Viskositätserhöhung der sie beim Lösen umgebenden Schicht von solvatisierten bzw. gelösten Filmbildnermolekülen, so stellt man einen unterschiedlichen Verlauf fest. Die Cellulosederivate CAP und HPMCP zeigen keine Abhängigkeit vom pH-Wert, während die Copolymeren Eudragit (R) und Coating CE 5142 die Viskosität der Lösungen im alkalischen Bereich stark und im sauren Bereich fast nicht erhöhen. Dies erklärt sich aus der Tatsache, daß, wenn der pH-Wert fällt, sich die Copolymerketten infolge zurückgehender Dissoziation der Carboxylgruppen von einem fadenförmigen

geladenen Zustand langsam in einen ungeladenen Knäuelzustand umordnen. Hierdurch werden die Viskositäten der Lösungen immer weniger beeinflusst, bis die Erhöhung der Viskositäten bei den undissoziierten Copolymermolekülen gegen 0 geht. Bei den Cellulosen ist diese Erscheinung nur wenig ausgeprägt, da sie, bedingt durch die Struktur der Kette, immer in gestrecktem Zustand vorliegen. Vergleicht man nun die spezifischen Viskositäten der Lösungen im kritischen in-vitro pH-Auflösebereich, so liegt sie bei den Copolymeren nahe Null, bei HPMCP bei 1,65 und bei CAP bei 1,95. Diese Reihenfolge korreliert mit der Reihenfolge der Geschwindigkeiten der Wirkstoffabgabe, dargestellt in Abb.30. Auch hier setzen die Copolymeren schneller frei als die Cellulosen und HPMCP schneller als CAP. Wegen der Unübersichtlichkeit der Lösungsvorgänge bei Makromolekülen kann bei den Copolymeren Eudragit[®] und Coating nur ein unterstützender Effekt auf die schnellere Freisetzung postuliert werden. Sicherlich werden aber die Haupteffekte der schnelleren Freisetzung dieser Filmbildner in den Wechselwirkungen zwischen Lösungsmittel, Filmüberzug und Tablettenkern, sowie in der starken Quellung der mit Coating-Ammoniumsalzen überzogenen Tabletten zu suchen sein. Durch die Bewegung der Filmtabletten bzw. des Lösungsmediums wirken sich die Viskositäten der die Filmtabletten umgebenden Schichten nur wenig aus. Man sollte aber nicht übersehen, daß, falls diese Tabletten sich in den Falten des Magen-Darm-Traktes verfangen sollten und dadurch liegen bleiben, sie doch noch eine Rolle spielen können.

5.3. Zusammenfassung

Die geprüften Eigenschaften der ausgewählten Filmumhüllungen lassen erkennen, daß beim Übergang von organischen auf wäßrige Umhüllungszubereitungen mit mehr oder weniger großen Unterschieden gerechnet werden muß. Diese Unterschiede hängen zum Teil von den chemischen Eigenschaften der Filmbildner selbst ab. Zum anderen Teil hängen sie jedoch auch von den Kerneigenschaften der verwandten Tabletten und der Auftragsmethodik ab. So lösen sich zwar als pulverförmige Substanzen die Copolymere langsamer auf, als die Cellulosederivate, bringt man sie jedoch als Filmschichten auf die untersuchten Kerne auf, so werden bei den Copolymeren infolge von Wechselwirkungen mit Lösungsmitteln schnellere Freigaben beobachtet. Werden solche Eigenschaften einmal durch Messungen an dem reinen Filmbildner und einmal an praxisüblich erzeugten Filmen gewonnen, muß den ersteren eine geringere Relevanz zugeschrieben werden. Denn bei den auf Kernen aufgetragenen Filmüberzügen beeinflussen noch andere Parameter die Lösungs- und Freisetzungseigenschaften. Neben Faktoren wie unterschiedliche Schichtdicke, Quellung etc., zeigen von den untersuchten Parametern die Wechselwirkungen zwischen Kernen, Filmbildnern und Lösungsmitteln die größten Einflüsse auf die oben erwähnten Eigenschaften und erklären auch Unterschiede im Verhalten gleicher Filmbildner aus verschiedenen Umhüllungszubereitungen. Hieraus läßt sich aber auch ableiten, daß sich bei einer Umstellung des Umhüllungsverfahrens die Eigenschaften der resultierenden Filmtabletten ändern können. Deshalb ist es für die Praxis empfehlenswert, bei jeder Änderung der Umhüllungszubereitung möglichst durch verschiedene Methoden zu prüfen, ob Unterschiede auftreten und falls ja, ob ihr Ausmaß aus biopharmazeutischer Sicht, aus Stabilitätsgründen und nach einschlägigen Pharmakopoevorschriften noch zu vertreten ist.

6. Thermo-Gelierung, Filmüberzüge aus suspendierten Filmbildnern

Bei allen bisher besprochenen und untersuchten Verfahren zur Lösungsmittelarmen oder -freien Umhüllung fester Arzneiformen handelt es sich um Möglichkeiten, die eine Filmbildung über den gelösten, bzw. eben noch fließfähigen Zustand des Filmbildners in den Umhüllungszubereitungen ermöglichen. Da nun während des Entstehens dieser Arbeit ein neues Verfahren, speziell für den Filmbildner HPMCP, die sogenannte Thermo-Gelierung, bekannt wurde (210), war es das Ziel dieses Abschnittes, die Grundlagen und Voraussetzungen für das Funktionieren dieses Prozesses näher zu untersuchen. Außerdem sollte die Ausweitung und Übertragbarkeit dieses Verfahrens auf andere Polymere erprobt werden. Bei der Thermo-Gelierung wird ein in fester Form in Wasser suspendierter Filmbildner in Gegenwart eines geeigneten Weichmachers unter Wärmeeinwirkung verfilmt. Zum Abschluß sollten an einem Beispiel die Eigenschaften bzw. die Vor- und Nachteile der mit dieser Technik hergestellten Filmüberzüge mit denjenigen verglichen werden, die mit den anderen Applikationszubereitungen gewonnen wurden.

Wegen des gänzlich anders verlaufenden Verfahrens mußten die Filmüberzüge, die durch Thermo-Gelierung hergestellt wurden, in diesem gesonderten Abschnitt behandelt werden. Eine Einbeziehung in die für die übrigen Systeme verwendete Rahmenrezeptur bedeutet eine Zerstörung des Verfahrens. Es ist deswegen auch nicht möglich, die durch Thermo-Gelierung hergestellten Tabletten direkt mit den durch die Rahmenrezeptur hergestellten Filmtabletten zu vergleichen.

6.1. Verlauf der Thermo-Gelierung

Im Verlaufe einer Thermo-Gelierung soll sich aus den in Wasser und Weichmacher suspendierten feinstgemahlenden Filmbildnerpartikeln mit zunehmender Verdunstung des Wassers nach dem Aufsprühen ein zusammenhängender Film ausbilden. Hierzu müssen die einzelnen, zunächst festen Polymerpartikel in der Lage sein, zu koaleszieren. Um ein störungsfreies Versprühen der Applikationszubereitung zu ermöglichen, darf die Koagulation bzw. das Zusammenbacken der suspendierten Feststoffteilchen erst nach dem Aufsprühen einsetzen und nicht schon im Vorratsgefäß oder in der Düse. Dieses Problem läßt sich lösen, wenn der Weichmacher so ausgewählt wird, daß er erst im Verlauf des Verdunstungsvorganges in die Polymerpartikel einwandert und diese solvatisiert. In der Folge ermöglicht er durch seine weichmachenden Eigenschaften und bei Vorliegen in ausreichender Konzentration, unter gelinder Wärmeeinwirkung ein Koaleszieren der weichgemachten Filmbildnerpartikel mit anschließender Verfilmung. Hieraus ergeben sich für einen zur Thermo-Gelierung einsetzbaren Weichmacher folgende Anforderungen:

1. Er muß in Wasser löslich sein.
2. Er muß bei hoher Wasserkonzentration besser in Wasser als im Filmbildner löslich sein.
3. Er muß so gute Weichmachungseigenschaften für das Polymer besitzen, daß eine Koaleszenz der feinstzerkleinerten Partikelchen bei gelinder Wärmeeinwirkung ermöglicht wird und zwar bei Weichmacherkonzentrationen, die für pharmazeutische Filmmuhüllungen noch tolerierbar sind.

Besitzt ein Weichmacher alle diese Eigenschaften, so kommt es zu folgendem Vorgang: Zuerst wird der Weichmacher in Wasser gelöst und anschließend der feste Filmbildner darin suspendiert. Die Polymerpartikel müssen hierbei möglichst klein sein ($< 60 \mu\text{m}$), damit sie einerseits beim anschließenden Sprühvorgang die Düse nicht verstopfen und damit sie andererseits beim Abtrocknen des Wassers aufgrund ihrer großen Oberfläche rasch und vollständig vom Weichmacher durchdrungen und solvatisiert

werden. Die Benetzbarkeit muß derart sein, daß die feinen Feststoffpartikel weder flotieren noch sedimentieren. Es liegen nun zwei Phasen vor, eine flüssige Phase - die Lösung aus Weichmacher und Wasser - und eine feste Phase, die Polymerpartikel. Verdunstet nach dem Aufsprühen das Wasser langsam, so wird ab einem bestimmten Punkt die Löslichkeitsgrenze des Weichmachers im Wasser überschritten und es bildet sich ein Dreiphasensystem. Neben der Lösung und der feinst suspendierten Phase bildet sich noch eine Phase aus emulgierten Weichmachertröpfchen. Diese ist nicht stabil und dringt auf Grund ihrer Polymerlöslichkeit sofort unter Solvatisation der Filmbildnerpartikel in diese ein. Das Wasser verdunstet weiter und schließlich ist soviel Weichmacher in die Partikel eingewandert, daß diese schon bei geringer Wärmeeinwirkung genügend fließfähig sind, um zu verfilmen. Eine Temperaturerhöhung kann den Verlauf dieses Vorganges weiter beschleunigen. Letztlich handelt es sich hierbei um ein thermodynamisches Phasengleichgewichtsproblem. Durch Temperaturerhöhung wird auch die Glas-temperatur vom Polymeren früher erreicht, sodaß auf diese Weise die erforderlichen Mengen an Weichmacher noch beträchtlich zurückgedrängt werden können.

Der Begriff Thermo-Gelierung erklärt sich nun dadurch, daß einerseits eine gewisse Temperatur notwendig ist (= Thermo), um die Glastemperatur früher oder mit weniger Weichmacher zu überschreiten und auf diese Weise eine rasche Filmbildung zu erreichen und andererseits dadurch, daß die Verfilmung über ein weichgemachtes System, also ein Gel, abläuft (= Gelierung).

Um diese Darstellung der Filmbildung zwischen Feststoffpartikeln zu untermauern, wurden drei Versuchsreihen durchgeführt. Zuerst wurde unter dem Mikroskop untersucht, ob dieser Prozeß auch bei Raumtemperatur abläuft. Falls es sich um eine reine Frage der Löslichkeiten in den Phasen handelt, muß die Filmbildung auch bei niedrigerer Temperatur eintreten, allerdings langsamer und mit größeren Weichmachermengen. Handelt es sich dagegen um einen ausschließlich durch Temperaturerhöhung eingeleiteten

Prozeß, so wird sich bei Raumtemperatur auch nach längerer Zeit keine Verfilmung zeigen. Als zweites wurde dann der Verlauf bzw. der Zeitbedarf der Filmbildung bei praxisgemäß erhöhter aber gleichbleibender Temperatur beobachtet und als drittes wurde die Struktur von solchen thermo-gelierten Filmen im Rasterelektronenmikroskop untersucht, die mit praxisüblichen Sprühmethoden auf Tabletten aufgebracht wurden.

In Abbildung 34 ist dargestellt, wie sich ein Suspensionströpfchen bei Raumtemperatur verhält. Das obere Bild zeigt das Ausgangssystem Wasser/Triacetin/HPMCP 87:3:10.

Schon nach drei Stunden beginnt am Rand des Tropfens die Verfilmung der Filmbildnerpartikel (s.Abb.34, unteres Bild), die dann weiter fortschreitet. Hiermit ist also bewiesen, daß es sich bei der Filmbildung über eine Thermo-Gelierung nur um einen Löslichkeitsprozeß handelt, bei dem die Temperatur nur eine beschleunigende Wirkung hat.

Unter dem Heiztischmikroskop läßt sich der Vorgang der Filmbildung über eine Thermo-Gelierung bei erhöhter Temperatur (35°C) verfolgen. In dem aufgetragenen Suspensionstropfen (s.Abb.35, Teil 1, oberes Bild) koagulieren zuerst die Filmbildnerpartikel. Bei Unterschreiten der Löslichkeitsgrenze des Weichmachers nach Verdunsten einer bestimmten Wassermenge scheidet sich dieser in Tröpfchenform ab und wandert in die Filmbildnerpartikel ein (s.Abb.35, Teil 1., unteres Bild). Diese solvatisieren immer stärker, bis sie schließlich in der Lage sind, zu koaleszieren und zu verfilmen (s.Abb.35, Teil 2.).

Sprüht man die Suspension auf Tabletten auf, so lassen sich an der Struktur des Films im Rasterelektronenmikroskop noch deutlich die verfilmten Filmbildnerpartikel erkennen (s.Abb.36).

Aus diesem Ablauf resultiert auch eine etwas porigere Struktur der Filmschicht. Welche Auswirkungen dies auf die Eigenschaften der Filmtabletten hat, wird in 6.3. untersucht.

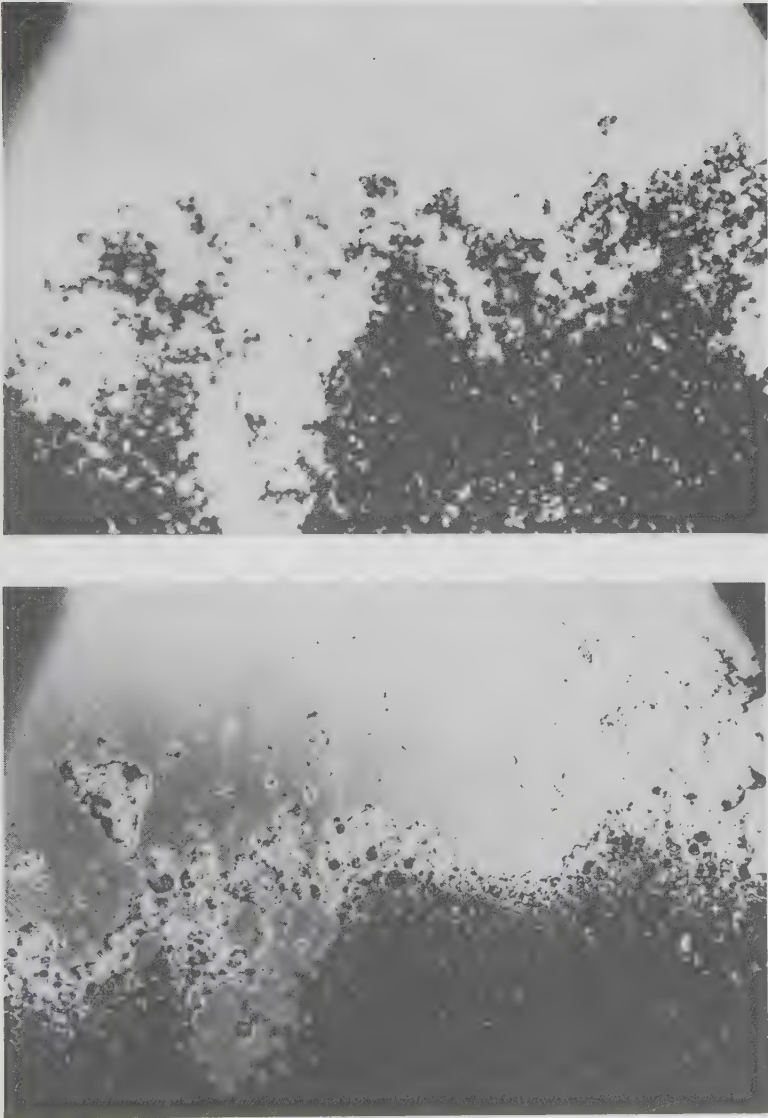


Abb.34: Thermo-Gelierung bei Raumtemperatur mit dem
Mikroskop betrachtet

oberes Bild: Zeit $t = 0$ Stunden

unteres Bild: Zeit $t = 3$ Stunden

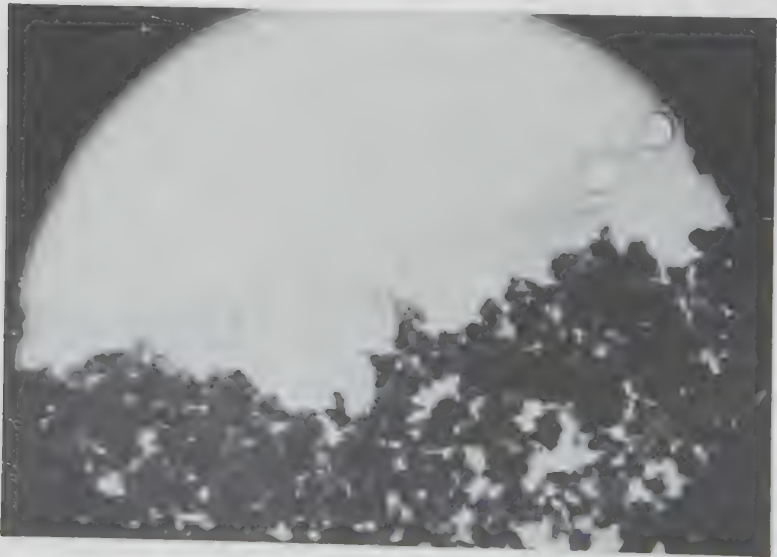
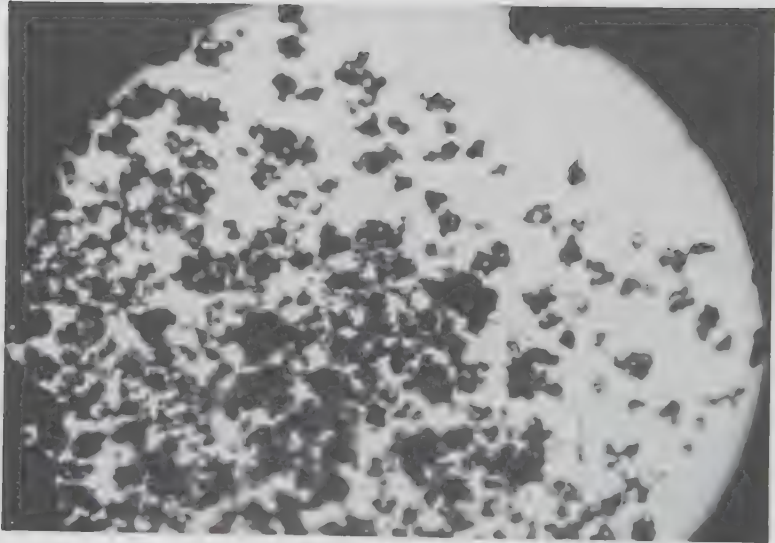


Abb.35: Thermo-Gelierung bei 35°C mit dem Heiztischmikroskop beobachtet (Teil 1)

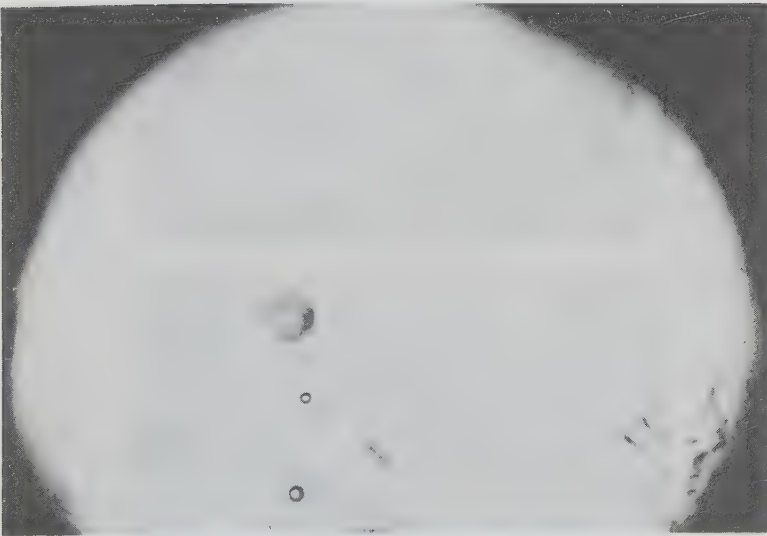


Abb.35: Thermo-Gelierung bei 35°C mit dem Heiztischmikroskop beobachtet (Teil 2)

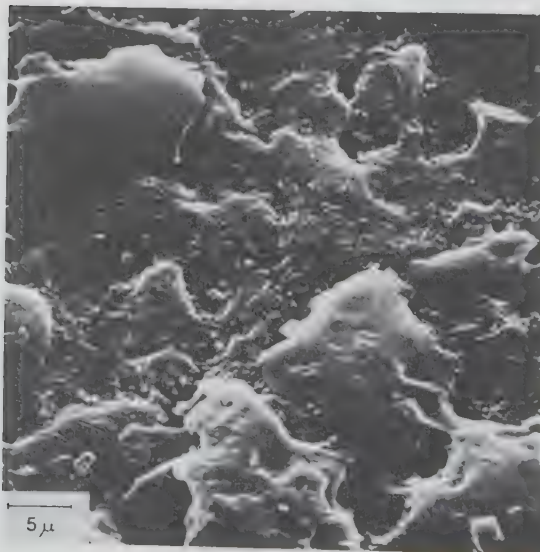
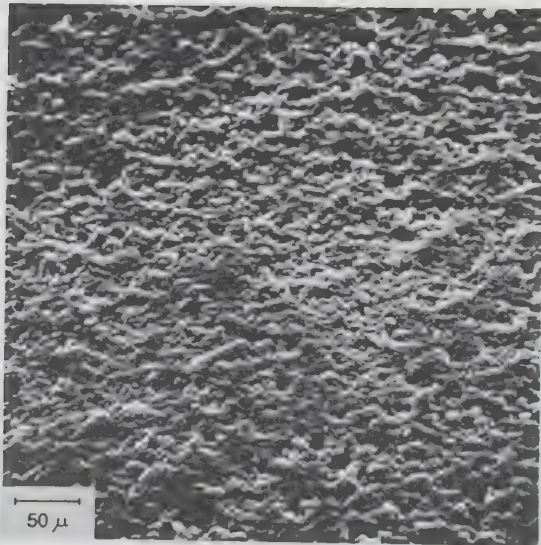


Abb.36: REM-Aufnahmen von über Thermo-Gelierung hergestellten
Filmtabletten

6.2. Eignung der Thermo-Gelierung für andere Filmbildner- Weichmacher-Systeme

6.2.1. Korngröße der Filmbildner

Um für eine Filmbildung über einen Thermo-Gelierungsprozeß geeignet zu sein, müssen die Filmbildner in fein vermahlener Form, möglichst mikronisiert, vorliegen. Hierdurch werden mehrere Voraussetzungen erfüllt. Sie flotieren in der Suspension im Vorratsgefäß nicht, außerdem werden Verstopfungen der Sprühdüsen vermieden und schließlich wird nach Abdunsten der Hauptmenge Wasser ein schnelleres Solvatisieren mit dem Weichmacher und dadurch eine raschere Koaleszenz ermöglicht.

Die meisten der verwendeten Filmbildner sind Thermoplasten, deshalb erweichen sie infolge der beim Mahlen auftretenden Erwärmung leicht und verkleben oder verschmieren dann die Mühlen. Deswegen wurden die Filmbildner in einer Luftstrahlmühle (Chrispro-Jetmill MC 100 P j 01, Micromaginations SA, Moli-mazzo, Schweiz) unter intensiver Kühlung mit flüssigem Stickstoff mikronisiert. Hierbei wurden Produkte hergestellt, die die in Tabelle 17 genannten Korngrößen unterschritten.

Filmbildner	Korngröße in μm
HPMCP	20
CAP	45
Ethylcellulose	60
Eudragit ^(R) L	60
Eudragit ^(R) E	80

Tab.17: Maximale Korngrößen der mikronisierten Filmbildner

6.2.2. Vorauswahl der Weichmacher

Zur Eignungsprüfung einer Reihe von pharmazeutisch üblichen Filmbildnern für die Thermo-Gelierung wurden außer den Celluloseestern noch folgende Filmbildner in die Untersuchung einbezogen:

Ethylcellulose (Ethocel[®] N 22, 20 cp, DOW Chemical Comp., Midland Michigan/USA)

Methacrylsäureester-Dimethylaminomethacrylat-Copolymer (Eudragit[®] E, Röhm Pharma GmbH, Darmstadt)

Für die zu untersuchenden organophilen Filmbildner wurden elf unterschiedliche Weichmacher mit abgestufter Hydrophilie ausgewählt und ihre Eignung zur Filmbildung durch Thermo-Gelierung mit dem nachfolgend beschriebenen Modellversuch getestet. Als grundlegende Modellzubereitung diente folgende Rezeptur:

Filmbildner	10 %
Weichmacher	3 %
Wasser	87 %

Die Herstellung dieser Umhüllungssuspension erfolgte, indem zuerst der Weichmacher in Wasser dispergiert oder gelöst wurde. Anschließend wurde der ausgewählte feinpulverisierte bzw. mikronisierte Filmbildner zugegeben und 15 Minuten lang mit dem Magnetrührer gründlich suspendiert. Einzelne Tröpfchen dieser Modellzubereitungen wurden auf Objektträger aufgebracht und ihr Verhalten über die Zeit bei 35°C auf einem Heiztischmikroskop beobachtet. Die Filmbildung soll bei gleichbleibender Temperatur von 35°C innerhalb von 5 Minuten eintreten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 18 zusammengefaßt. Sie lassen erkennen, daß nur einige wenige Weichmacher in der Lage sind, zusammen mit dem Filmbildner einen Film über einen Thermo-Gelierungsprozeß zu erzeugen. Diese Weichmacher dürfen hierbei eine bestimmte Löslichkeit in Wasser nicht unterschreiten. Auch müssen sie, wie schon beschrieben, eine größere Affinität zu Wasser im Überschuß als zum Filmbildner haben. Ist dies

	HPMCP	CAP	Ethyl- cellulose	Eudragit ^(R) _L	Eudragit ^(R) _E
Propylen- glykol	±	-	-	-	-
PEG 6000	+	+	+	+	+
Glycerin- triacetat	+	+	+	-	±
Triethyl- citrat	+	+	+	±	+
Acetyltri- ethylcitrat	-	-	- *)	-	- *)
Diethyl- phthalat	-	-	-	-	-
Dibutyl- phthalat	-	-	-	-	-
PEG-400- stearat	+	-	-	-	-
Ricinusöl	-	-	-	-	-
Tributyl- citrat	-	-	-	-	-
Acetyltri- butylcitrat	-	-	-	-	-

Tab.18: Eignung der Weichmacher und Filmbildner zur Thermo-
Gelierung

- + : Filmbildung innerhalb 5 Minuten
- + : Filmbildung innerhalb 5-30 Minuten
- : keine Filmbildung
- *: Filmbildung schon im Vorratsgefäß

nicht der Fall, kommt es wie in den Fällen Eudragit[®] E und Ethylcellulose mit Acetyltriethylcitrat schon im Vorratsgefäß zu einem Einwandern des Weichmachers in die Filmbildnerpartikel und damit zu einer vorzeitigen Verfilmung. Trotzdem erwiesen sich für alle der untersuchten Filmbildner zumindest eine oder mehrere Weichmacher als geeignet, welche für pharmazeutische Zwecke einsetzbar sind und die dazu noch die nötigen Eigenschaften für ein Thermo-Gelierungs-System besitzen.

6.2.3. Sprühversuche

Um eine ausreichende Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der Modellversuche und den praktischen Filmumhüllungen aufzuzeigen, wurden die Kombinationen

CAP - Triacetin,

HP - 55 (HPMCP) - Triacetin,

Ethylcellulose - Triacetin,

Eudragit[®] L - PEG 6000 und

Eudragit[®] E - PEG 6000,

die im Modellversuch eine positive Eignung zur Thermo-Gelierung andeuteten, unter Praxisbedingungen auf Tabletten aufgezogen. Für diese Arbeit wurden die verschiedenen Applikationszubereitungen nicht individuell optimiert, sondern in der Einheitsrezeptur der Modellversuche angewandt. Dies bedeutet, daß sich auch mit anderen wasserunlöslichen Filmbildnern ohne besondere Schwierigkeiten Filmumhüllungen nach diesem Verfahren unter Verzicht auf organische Lösungsmittel realisieren lassen.

6.3. Vergleich der Filmüberzüge mit HPMCP aus organischen und wäßrigen Umhüllungszubereitungen

Um die Eignung der durch Thermo-Gelierung hergestellten Filmtabletten zu untersuchen, wurden zunächst HPMCP, einem schon in der Thermo-Gelierung erprobten und auf dem Markt befindlichen Filmbildner, Filmtabletten aus organischer Lösung, Lösungsmittelarmer Emulsion und aus der Suspension des mikronisierten Filmbildners hergestellt und deren wichtigste Eigenschaften untersucht. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde für alle Rezepturen 26,7 % Triacetin als Weichmacher verwendet.

6.3.1. Schutzeigenschaften der Filmüberzüge gegenüber Magensaft

Die Schutzeigenschaften von Filmüberzügen auf Tabletten lassen sich am besten nach ihrer Mindestschichtdicke zur Erzielung der Magensaftresistenz und an ihrem Quellungsverhalten in künstlichem Magensaft beurteilen. Die Ergebnisse dieser schon in 5.1.1. beschriebenen Untersuchungen sind in Tabelle 19 dargestellt.

Die Schutzeigenschaften der auf die verschiedenen Arten überzogenen Filmtabletten stimmen nicht völlig überein. Dies muß darauf zurückgeführt werden, daß die Koaleszenz von Tröpfchen und von weichgemachten bzw. thermo-gelierten Partikeln unterschiedlich abläuft und zu unterschiedlich porösen Filmen führt. Die mit mikronisierten HPMCP-Suspensionen hergestellten Filmtabletten erfordern deutlich stärkere minimale Schichtdicken zur Erzielung einer Magensaftresistenz. Wird dies berücksichtigt, sind die Schutzeigenschaften der Filmüberzüge mit den aus organischen Lösungen gewonnenen praktisch gleich. Dafür sprechen auch die ähnlichen Quellzahlen der Filmtabletten.

Umhüllungs- zubereitung	Mindestschicht- dicke f. Magen- saftresistenz (μm)	Filmbildner- verbrauch bez. auf Kerne- wicht (%)	Quellzahl nach zwei Stunden (%)
Organische Lösung	30	2,9	3,27
Lösungsmittel- arme Emulsion	35	3,2	2,90
Wäßrige Suspension	48	5,5	3,10

Tab.19: Filmbildnerverbrauch und Schutzeigenschaften
magensaftresistenter Filmüberzüge

6.3.2. Zerfallbarkeitsprüfungen der Filmtabletten in Darmsaft

Zur Prüfung der Zerfallbarkeiten der Filmtabletten wurden nach den schon in 5.1.2. beschriebenen Methoden sowohl die Zerfallszeit in künstlichem Magensaft nach der Europäischen Pharmakopoe Bd.III, als auch, um den sich in den Darmabschnitten ständig ändernden pH-Werten mehr Rechnung zu tragen, der kritische in-vitro pH-Auflösebereich der Filmtabletten bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 20 zusammengefaßt.

Die Zerfallszeiten der Filmtabletten, die mit der wäßrigen Suspension hergestellt worden sind, sind, verglichen mit den aus der lösungsmittelarmen Emulsion oder aus der organischen Lösung gewonnenen Filmtabletten, leicht verlängert. Daneben ist auch ihr kritischer in-vitro pH-Auflösebereich etwas in Richtung alkalischerer Werte hin verschoben, sodaß insgesamt eine Verschlechterung der Zerfallseigenschaften der durch Thermo-Gelierung hergestellten Filmtabletten resultiert.

Umhüllungs- zubereitung	Zerfallszeit in künstl.Darmsaft (sec)	Kritischer in-vitro pH-Auflösebereich
Organische Lösung	399	5,3 - 6,3
Lösungsmittel- arme Emulsion	420	5,6 - 6,4
Wäßrige Suspension	530	5,9 - 6,4

Tab.20: Eigenschaften des Zerfalls magensaftresistenter
Filmdabletten

6.3.3. Bruchfestigkeiten der Filmdabletten

Die Bruchfestigkeiten wurden an jeweils zehn Filmdabletten mit dem Erweka-Bruchfestigkeitstester bestimmt. Die Ergebnisse dieser Prüfungen sind in Tabelle 21 zusammengefaßt.

Umhüllungszubereitung	Bruchfestigkeit (N)
Organische Lösung	87
Lösungsmittelarme Emulsion	61
Wäßrige Suspension	47

Tab.21: Bruchfestigkeiten magensaftresistenter Filmdabletten

Das Eindringen von Wasser in die Dablettenkerne während der Umhüllung hat eine Abnahme der Bruchfestigkeiten der Filmdabletten zur Folge, die mit zunehmendem Wassergehalt der Applikationszubereitung parallel läuft. Durch dieses Eindringen von

Wasser werden in den zu dieser Messung benutzten Kernen Haftkräfte gelockert, sodaß die Filmtabletten weicher werden. Bei anders zusammengesetzten Kernen kann das Eindringen von Wasser aber auch Nachhärtungen über Sinter- oder Kristallisationsvorgänge zur Folge haben. Kann das Eindringen von Wasser auf keinen Fall in Kauf genommen werden, muß das Aufbringen einer geeigneten Isolierschicht erwogen werden.

6.3.4. Einfluß der Weichmacher auf die Eigenschaften der Filmtabletten

Vergleicht man nun diese Werte mit den Werten der Filmtabletten, die mit PEG-400-stearat als Weichmacher hergestellt wurden (s. Tabelle 22), so läßt sich ein deutlicher Einfluß der Weichmacher erkennen. Durch den lipophileren Weichmacher Triacetin erhalten die Filmtabletten bessere Schutzeigenschaften gegenüber Magensaft, aber etwas schlechtere Zerfallseigenschaften im Darmsaft. Weiterhin werden die Zerfallseigenschaften durch das Verfahren der Thermo-Gelierung selbst verschlechtert, sodaß insgesamt gesehen, eine Verschlechterung der Zerfallseigenschaften der Filmtabletten durch zwei Faktoren hervorgerufen wird.

6.3.5. Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß durch das Verfahren der Thermo-Gelierung gut aussehende Filmtabletten, zumindest mit den wichtigsten der pharmazeutisch gebräuchlichen, in Wasser unlöslichen Filmbildnern, hergestellt werden können. Vorbedingung ist allerdings, daß der Weichmacher die beschriebenen Affinitätseigenschaften gegenüber Wasser und dem Filmbildner aufweist und außerdem die Filmbildner mikronisiert vorliegen. Sowohl durch den etwas anderen Verlauf der Filmbildung, als

auch durch die Bindung an bestimmte Weichmacherqualitäten und -quantitäten wiesen diese Filmtabletten leicht unterschiedliche Eigenschaften auf, im Vergleich zu den Filmtabletten, die aus organischer Lösung oder lösungsmittelarmer Emulsion hergestellt wurden. Diese unterschiedlichen Eigenschaften wurden an Filmen mit HPMCP nachgewiesen. Es ist zu erwarten, daß andere Filmbildner sich ähnlich verhalten.

Umhüllungs- zubereitung	Weichmacher Triacetin		Weichmacher PEG-400- stearat	
	Zerfall in künstl. Darmsaft (sec)	kritischer in-vitro pH-Auflöse- bereich	Zerfall in künstl. Darmsaft (sec)	kritischer in-vitro pH-Auflöse- bereich
Organische Lösung	399	5,3 - 6,3	388	5,2 - 6,0
Lösungsmit- telarme Emulsion	420	5,6 - 6,4	406	5,6 - 6,3
Wäßrige Suspension	530	5,9 - 6,4	-	-

Tab.22: Zerfallseigenschaften dünn darm löslicher HPMCP-Filmtabletten

7. Ausblick, andere Verwendungsmöglichkeiten der lösungs- mittelarmen Umhüllungsemulsionen

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte lösungsmittelarme Umhüllungsemulsion war ursprünglich nur für die Herstellung magensaftresistenter Filmtabletten gedacht. Um sie auf universelle Eignung zu prüfen, wurde die Emulsion auch an einigen anderen, problemträchtigen Arzneiformen erprobt.

Eine dieser Formen sind Weichgelatine kapseln, da diese sich wegen ihrer Wasser- und Temperaturempfindlichkeit nur unter größeren Schwierigkeiten magensaftresistent überziehen lassen. Magensaftresistente Gelatine kapseln werden seit langer Zeit durch Härtung der Gelatine mit Formaldehyd hergestellt. Dies ist bei strenger Auslegung der neuesten Arzneibuchforderungen im Gegensatz zu den Filmumhüllungen keine echte Magensaftresistenz, sondern einfach eine Löslichkeitsverschlechterung durch Quervernetzung der Gelatinemoleküle. Überzieht man Weichgelatine kapseln mit organischen Umhüllungslösungen, werden in der Regel zwar Überzüge erhalten, die sich jedoch wegen der geringen Porosität der Kapseloberfläche nur schlecht verankern können. Wegen der hierauf basierenden geringen Haftung und wegen unterschiedlicher Dehnbarkeit der Filmschicht und der Kapselhülle bei Quellung unter Feuchtigkeitseinfluß, besteht bereits nach kurzer Zeit die Gefahr des Absplittersns. Rein wäßrige Umhüllungszubereitungen dagegen beschwören durch die Wasserlöslichkeit der Gelatine Schwierigkeiten herauf. Durch Anlösen der Gelatinehüllen können während des Überzugsverfahrens Verklebungen auftreten. Zudem verspröden die Hüllen von Gelatine kapseln bei der Applikation von rein wäßrigen Zubereitungen aus bisher noch nicht vollständig geklärten Ursachen (212) im Verlauf des Trocknungsvorganges oder auch nach einiger Lagerzeit so stark, daß die Kapseln bereits bei relativ leichtem Druck zerbrechen. Sie verlieren also ihre mechanische Stabilität.

Um die Eignung der neu entwickelten Umhüllungsemulsion zu testen, wurde sie in einem Rotor-Wirbelschichtgranulator (Rotor WSG-5, Glatt GmbH, Binzen) auf acht Kilogramm Weichgelatine-

kapseln (Größe 5, oval) aufgesprüht, die Rüböl als Füllung enthielten. Hierbei war eine Steigerung der Aufsprührate bis auf 300 ml/min möglich, ohne daß die Kapseln verklebten oder sich lösten. Es wurden gute Filmüberzüge erhalten, die mit 45 mg Überzug/Kapsel magensaftresistent waren und innerhalb von 13,5 Minuten in künstlichem Darmsaft zerfielen. Es ist zu bemerken, daß die Überzugsmethode noch nicht optimiert ist und deshalb eine beträchtliche Reduktion der Filmschicht im Bereich des Möglichen liegt.

Es zeigt sich also an diesem Beispiel, daß lösungsmittelarme Umhüllungsemulsionen, gerade durch das ausgewogene Verhältnis Wasser zu organischen Lösungsmitteln, für die bisher problematische Umhüllung von Gelatinekapseln besonders geeignet zu sein scheinen.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der lösungsmittelarmen Umhüllungsemulsionen ergibt sich aus ihrer Verwendbarkeit zum Granulieren und Umhüllen von Verdauungsenzymen. Diese Enzyme, wie sie in der Substitutionstherapie eingesetzt werden, müssen vor dem sauren Magensaft geschützt und anschließend im Darm sehr schnell freigesetzt werden. Eine Möglichkeit zur Herstellung solcher Präparate ist die Einbettung der Enzyme in magensaftresistente Filmbildner, bzw. die Granulierung mit solchen Filmbildnerlösungen. Da diese Enzyme aber empfindlich gegen organische Lösungsmittel sind, wurde untersucht, inwieweit sie bei der Granulation einem Aktivitätsverlust unterliegen. Hierzu wurden Proteasen mit HPMCP aus organischer Lösung und aus der lösungsmittelarmen Emulsion granuliert, anschließend getrocknet und die Aktivität der Granulate (nach F.I.P.) (211) mit der Aktivität von unbehandelter Protease verglichen. Hieraus ergab sich durch die Behandlung mit den organischen Lösungsmitteln ein Aktivitätsverlust von 14 % der Ausgangsaktivität. Bei der Behandlung mit der lösungsmittelarmen Umhüllungsemulsion ergab sich dagegen kein Aktivitätsverlust, sodaß dieses Verfahren sich als deutlich überlegen erwies. Dieses Granulat konnte anschließend zusammen mit NaCl als Stabilisator auch ohne Aktivitätsverlust verpreßt werden.

Es zeigt sich also, daß die lösungsmittelarme Umhüllungsemulsion auch noch zur Granulierung und Umhüllung von Substanzen prädestiniert ist, die empfindlich gegenüber organischen Lösungsmitteln reagieren.

8. Zusammenfassung

Das in den letzten Jahren erheblich gestiegene Umwelt-, Sicherheits- und Kostenbewußtsein macht die Elimination von organischen Umhüllungszubereitungen mit wasserunlöslichen, organophilen Filmbildnern immer dringender erforderlich.

Wegen dieser Ausgangssituation wurde die Aufgabe übernommen, einige Möglichkeiten zur wäßrigen oder lösungsmittelarmen Filmumhüllung im Detail zu bearbeiten und zu studieren.

Zunächst wurde nach einigen einleitenden Untersuchungen über die Auswahlmöglichkeiten von Weichmachern mit in der Pharmazie kaum bzw. nicht gebräuchlichen Methoden eine lösungsmittelarme Umhüllungsemulsion entwickelt. Aufgrund ihrer weiten Toleranz gegenüber Weichmachern erlaubt diese Emulsion Kerne mit organophilen Filmbildnern derart zu umhüllen, daß die Überzüge im trockenen bzw. gebrauchsfertigen Zustand quantitativ auch mit denen identisch sind, die mit Hilfe von konventionellen, rein organischen Umhüllungslösungen hergestellt werden.

Der Vorteil dieses neuen, lösungsmittelarmen Umhüllungsverfahrens ist nicht nur die Einsparung einer beachtlichen Menge von organischen Lösungsmitteln, sondern es entstehen auch Endprodukte, die mit denjenigen vergleichbar sind, die mit konventionellen organischen Zubereitungen erhalten werden.

Schließlich war zu beweisen, daß die quantitativ gleichen Überzüge auch qualitativ pharmazeutischen Anforderungen entsprechen. Die qualitative Übereinstimmung von Überzügen aus rein organischen und lösungsmittelarmen Applikationszubereitungen kann nicht als selbstverständlich angenommen werden, zumal es sich um physikalisch recht unterschiedliche Systeme handelt, einmal um eine Lösung und einmal um eine Emulsion.

Die erzielten Versuchsergebnisse zeigen, daß bestimmte Unterschiede bei diesen Verfahrensänderungen nicht zu vermeiden sind. Die Qualitätsunterschiede und ihre Ursachen wurden erklärt. Sie sind aus pharmazeutischer Sicht soweit beherrschbar, daß bei

angemessener Berücksichtigung auch nach verschiedenen Verfahrenswegen akzeptable Produkte herstellbar sind.

In den weiteren Untersuchungen wurden auch noch rein wäßrige Applikationszubereitungen mit einbezogen, wie beispielsweise Latexdispersionen sowie Suspensionen für die Thermo-Gelierung. Latexdispersionen führen zu qualitativ vergleichbaren Endprodukten, deren Hüllen sich jedoch quantitativ beträchtlich von gleichartigen, aus konventionellen Zubereitungen gewonnenen unterscheiden. Grund dafür ist in erster Linie die Herstellung dieser Applikationszubereitung über eine Emulsionspolymerisation, welche zu chemisch nicht ganz identischen Produkten führt. Die moderne Thermo-Gelierung mit Hilfe von Filmbildnersuspensionen ist im Vergleich hierzu wesentlich eleganter. Sie führt ebenfalls zu qualitativ brauchbaren, aber quantitativ nicht mit konventionellen Überzügen vergleichbaren Filmen. Dies ist auf ganz spezielle Anforderungen im Hinblick auf die einzusetzenden Weichmacher zurückzuführen. Außerdem erfordert die Thermo-Gelierung eine Mikronisation der nichtlöslichen, organophilen Filmbildner vor dem Einarbeiten in die Suspension.

Die Thermo-Gelierung wurde auf weitere organophile Filmbildner übertragen und eine Methode zur Auswahl der für die einzelnen Filmbildner optimalen Weichmacher erarbeitet.

Schließlich wurden noch andere Verwendungsmöglichkeiten der Umhüllungsemulsionen aufgezeigt, wie das magensaftresistente Umhüllen von Gelatine kapseln und das Granulieren und Umhüllen Lösungsmittlempfindlicher Substanzen.

9. Literaturverzeichnis

1. Münzel, K., Pharm.Acta Helv., 38, 65 (1963)
2. Sager, H., Schweiz.Apoth.Ztg., 86, 605 (1948)
3. Arends, J., Pharm.Ztg., 85, 487 (1943)
4. Moldenhauer, H., Hünerbein, B., Kala, H., Pharmazie, 26, 675, (1971)
5. Sonnedecker, G., Griffenhagen, G., J.Am.Pharm.Ass., Pract. Pharm.Ed., 18, 486 (1957)
6. Pickard, J.F., Rees, J.E., Pharm.Ind., 34, 833 (1972)
7. Kala, H., Dittgen, M., Moldenhauer, H., Zessin, G., Pharmazie, 34, 755 (1979)
8. Banker, G.S., J.Pharm.Sci., 55, 81 (1966)
9. Hess, H., Jansen, H.J., Pharm.Acta Helv., 44, 581 (1969)
10. Kuhn, H., Münzel, K., Pharm.Ind., 26, 86 (1964)
11. Münzel, K., Pharm.Acta Helv., 38, 65 (1963)
12. Münzel, K., Pharm.Acta Helv., 38, 129 (1963)
13. Schmidt, W., APV-Inf.-Dienst, 4, 194 (1968)
14. Ritschel, W.A., Pharm.Ind., 27, 391 (1965)
15. Ritschel, W.A., Pharm.Ind., 27, 470 (1965)
16. Ritschel, W.A., Die Tablette, Editio Cantor KG, Aulendorf (1966)
17. Rosen, E., Polk, A., Free, S.M., Tannenbaum, P., Crosley, A.P., J.Pharm.Sci., 56, 1285 (1967)
18. Rothgang, G., Acta Pharm.Techn., Suppl.1, 99 (1976)
19. Kläui, H., Schweiz.Apoth.Ztg., 95, 153 (1957)
20. Junager, S.A., Arch.Pharm.org.Chemie, 53, 425 (1946) ref. Schweiz.Apoth.Ztg., 84, 972 (1946)
21. Kisbye, J., Dansk.Tidsskr.Farm. 26, 211 (1952)
22. Schaldemose, J., Dansk.Tidsskr.Farm., 27, 265 (1953)
23. Gans, E.H., Chavkin, L., J.Am.Pharm.Ass., 43, 483 (1954)
24. Rothe, W., Groppenbacher, G., Pharm.Ind., 34, 892 (1972)
25. Lehmann, K., Pharma International, Heft 3 (1971)
26. Lehmann, K., Drugs made in Germany, 11, 34 (1968)
27. Lehmann, K., Dreher, D., Pharm.Ind., 34, 894 (1972)

28. Lehmann,K., Dreher,D., Labo-Pharma, 22, 57 (1974)
29. Lehmann,K., Acta pharm.Techn., 21, 255 (1975)
30. DT-AS., 2612889 (1977)
31. Higuchi,T., Gupta,M., Busse,L.W., J.Am.Pharm.Ass., 16, 122 (1952)
32. Schuler,R., DAZ, 101, 497 (1961)
33. Delporte,J.P., Pharm.Acta Helv., 45, 525 (1970)
34. Gstirner,F., Kämpgen-Bolten,Th., Arch.Pharm., 301, 501 (1968)
35. Berndt,W., Staudt,U., Müller-Wieland,K., Z.Gastroenterologie, 7, 192 (1969)
36. Berndt,W., Staudt,U., Müller-Wieland,K., Meier-Cabell,E., Med.Klin., 65, 2281 (1970)
37. Berndt,W., Staudt,U., Müller-Wieland,K., Z.Gastroenterologie, 7, 314 (1969)
38. Eckert,Th., Cordes,G., Ollenschläger,G., Pharm.Ind., 38, 836 (1976)
39. Spitael,J., Pharm.Ind., 39, 502 (1977)
40. Shek,E., Pharm.Ind., 40, 982 (1978)
41. Unna,P., Pharm.Zentralhalle, 25, 577 (1884)
42. Iron,M., Union Phar., 436 (1891)
43. Sahli,M., Dtsch.Med.Wochenschr., 23, 62 (1897)
44. Hawkins,D.B., Thompson,H.O., J.Am.Pharm.Ass.Sci.Ed., 42, 424 (1953)
45. Malm,C.J., Emerson,J., Hiatt,G.D., J.Am.Pharm.Ass., 15, 520 (1951)
46. Parmentier,B., Pharm.Ind., 22, 248 (1960)
47. Crawford,R.R., Esmerian,O.K., J.Pharm.Sci., 60, 312 (1971)
48. Mittelman,L., Pharm.Acta Helv., 37, 452 (1962)
49. Delporte,J.P., Pharm.Ind., 41, 984 (1979)
50. Wilken,C.O., J.Pharm.Sci., 51, 484 (1962)
51. Falk,W., Rothgang,G., Pharm.Ind., 22, 441 (1960)
52. Dincer,S., Özduymus,S., J.Pharm.Sci., 66, 1070 (1977)
53. Kassem,A.A., Abdel-Aziz,S.A.M., Abou-Taleb,A.E., Abdel-Hady,S.S., Pharm.Techn.Int., 2, 45 (1979)

54. Lehmann, K., A.P.V.-Inf.-Dienst, 18, 48 (1972)
55. Lippold, B.C., Lippold, B.H., Pharm.Ind., 35, 729 (1973)
56. Anderson, W., Abdel-Aziz, S.A.M. J.Pharm.Pharmacol., 28, 22 P (1976)
57. Mony, C., J.Pharm.Belg., 33, 77 (1978)
58. US-Pat. 2897122 (1957)
59. Lappas, L.C., Mc Keehan, W., J.Pharm.Sci., 54, 176 (1965)
60. Lappas, L.C., Mc Keehan, W., J.Pharm.Sci., 56, 1257 (1967)
61. Nessel, R.J., Dekay, H.G., Banker, G.S., J.Pharm.Sci., 53, 790 (1964)
62. Nessel, R.J., Dekay, H.G., Banker, G.S., J.Pharm.Sci. 53, 882 (1964)
63. Zatz, J.L., Weiner, N.D., Gibaldi, M., J.Pharm.Sci., 57, 1440 (1968)
64. Zatz, J.L., Weiner, N.D., Gibaldi, M., J.Pharm.Sci., 58, 1493 (1969)
65. Wagner, J.G., Leng, S. J.Am.Pharm.Ass., 49, 121 (1960)
66. Wagner, J.G., Leng, S. J.Am.Pharm.Ass., 47, 681 (1958)
67. Wagner, J.G., Leng, S. J-Am.Pharm.Ass., 48, 244 (1959)
68. Wagner, J.G., Leng, S. J.Am.Pharm.Ass., 49, 128 (1960)
69. Wagner, J.G., Leng, S. J.Am.Pharm.Ass., 49, 133 (1960)
70. DT-AS 1063758 (1959)
71. Cowie, J.M.G., Chemie und Physik der Polymeren, Verlag Chemie, Weinheim (1976)
72. Hoffmann, M., Krömer, H., Kuhn, R., Polymeranalytik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
73. Gnam, H., Fuchs, O., Lösungsmittel und Weichmachungsmittel, 8.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart (1980)
74. Bayer, K., Soliva, M., Speiser, P., Pharm.Ind., 34, 483 (1972)
75. Duve, G., Fuchs, O., Overbeck, H., Lösemittel Hoechst, 6.Auflage, Frankfurt (1976)
76. Bloom, A.V., Grundlagen der Anstrichwissenschaft, Verlag Birkhäuser, Basel (1954)
77. Song, W.R., Brownawell, D.W., Polym.Engin.and Sci., 10, 222 (1976)

78. Kent, D.J., Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 30, 809 (1978)
79. Entwistle, C.A., Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 31, 269 (1979)
80. Ahmad, H., Yaseen, M., Polym.Engng.and Sci., 19, 858 (1979)
81. Gruber, E., Polymerchemie, Steinkopf Verlag, Darmstadt (1980)
82. Bauer, K.H., Pharm.Ind., 39, 149 (1977)
83. Schneider, H., Speiser, P., Pharm.Acta Helv., 43, 394 (1968)
84. Kunze, K.H., Pharm.Ind., 28, 75 (1966)
85. Kedvessy, G., Selmeczi, B., Pharm.Ind., 31, 412 (1969)
86. Courtin, A., Briner, F., Pharm.Ind., 32, 90 (1970)
87. Lachman, L., Manufact.Chemist., 37, 35 (1966)
88. Lachman, L., Cooper, J., J.Pharm.Sci., 52, 490 (1963)
89. Steinberg, G., Pharm.Ind., 26, 91 (1964)
90. Nürnberg, E., Pharm.Ind., 28, 291 (1966)
91. Köhler, H., A.P.V.-Inf.-Dienst, 14, 11 (1968)
92. Heyd, A., Kanig, J.L., J.Pharm.Sci., 59, 1171 (1970)
93. Courtin, A., Briner, F., Pharm.Ind., 32, 90 (1970)
94. Lenkeit, D., Hüttlin, A., Koller, R., Contini, S., Pharm.Ind., 39, 902 (1977)
95. Mattes, U.E., Pharm.Ind., 35, 815 (1973)
96. Rothe, W., Groppenbacher, G., Pharm.Ind., 35, 723 (1973)
97. Rothe, W., Groppenbacher, G., Pharm.Ind., 34, 897 (1972)
98. Demmer, F., Groppenbacher, G., Preis, W., Pharm.Ind., 42, 301, (1980)
99. Preis, W., Groppenbacher, G., Demmer, F., Pharm.Ind., 42, 297 (1980)
100. US-Pat. 3601086 (1971)
101. Bohne, L., Paul, M., Pharm.Ind., 40, 1366 (1978)
102. Zeller, H.G., Pharm.Ind., 31, 11 (1969)
103. Fricke, H., Pharm.Ind., 39, 1016 (1977)
104. Rothgang, G., Acta Pharm.Techn., 26, 276 (1980)
105. Rölz, W., Acta Pharm.Techn., 26, 287 (1980)
106. Kala, H., Dittgen, M., Moldenhauer, H., Pharmazie, 26, 664 (1972)

107. Thurn,U., Diss.4511 der ETH Zürich (1970)
108. Patat,F., Kirchner,K., Praktikum der technischen Chemie, Walter Gryter Verlag, Berlin (1975)
109. Bauer,K.H., Pharm.Ind., 41, 973 (1979)
110. Beranek,J., Rose,K., Winterstein,G., Grundlagen der Wirbelschichttechnik, Krauskopf Verlag, Mainz (1975)
111. Ustyanich,E.P., Groshovyi,T.A., Khim.-farm.zh., 13, 82 (1979)
112. Coletta,V., Rubin,H., J.Pharm.Sci., 53, 953 (1964)
113. Spitael,J., Kinget,R., Labo-Pharma, No 270,847 (1977)
114. Kanig,J.L., Goodman,H., J.Pharm.Sci., 51, 77 (1962)
115. Woodruff,C.W., Peck,G.E., Banker,G.S., J.Pharm.Sci., 61, 1916 (1972)
116. Prillig,E.B., J.Pharm.Sci., 58, 1245 (1969)
117. Bayer,K., Soliva,M., Speiser,P., Pharm.Ind., 34, 677 (1972)
118. Spitael,J., Kinget,R., Naessens,K., Pharm.Ind., 42, 846 (1980)
119. Spitael,J., Kinget,R., Pharm.Ind., 39, 502 (1977)
120. Shek,E., Pharm.Ind., 40, 981 (1978)
121. Schwartz,J.B., J.Pharm.Sci., 65, 572 (1976)
122. Fell,J.T., Rowe,R.C., Newton,J.M., J.Pharm.Pharmacol., 31, 69 (1979)
123. Rowe,R.C., Pharm.Acta Helv., 51, 330 (1976)
124. Harder,S.W., Zuck,D.A., Wood,J.A., J.Pharm.Sci., 59, 1787 (1970)
125. Liao,W.Ch., Zatz,J.L., J.Pharm.Sci., 68, 486 (1979)
126. Liao,W.Ch., Zatz,J.L., J.Pharm.Sci., 68, 488 (1979)
127. Rabel,W., Farbe und Lacke, 77, 997 (1971)
128. Jiang,T.-S., Oh,S.-G., Slattery,J.C., J.Colloid and Interface Sci., 69, 74 (1979)
129. Patt,L., Acta Pharm.Techn., 21, 277 (1975)
130. Good,W.R., J.Colloid and Interface Sci., 44, 63 (1973)
131. Gissinger,D., Stamm,A., Acta Pharm.Techn., 26, 293 (1980)
132. Lerk,C.E., Lagas,M., Boelstra,J.P., Boersma,P., J.Pharm.Sci., 66, 1480 (1977)

133. Lerk,C.F., Lagas,M., Acta Pharm.Techn., 23, 21 (1977)
134. Ehrhardt,L., Pharm.Ind., 35, 719 (1973)
135. Ehrhardt,L., Acta Pharm.Techn., Suppl.1., 125 (1975)
136. Wood,J.A., Harder,S.W., Can.J.Pharm.Sci., 5, 18 (1970)
137. Patel,M., Patel,J.M., Lemberger,A.P., J.Pharm.Sci., 53, 286 (1964)
138. Wadkarni,P.D., Kildseg,D.O., Kramer,P.A., Banker,G.S., J.Pharm.Sci., 64, 1554 (1975)
139. DIN 53380
140. DIN 53122
141. Funke,W., Handloser,G., defazet, 27, 440 (1973)
142. Gurny,R., Pharm.Acta Helv., 51, 1 (1976)
143. List,P.H., Laun,G., Pharm.Ind., 42, 399 (1980)
144. Pickard,J.F., J.Pharm.Pharmacol., 27, 60 (1975)
145. Gurny,R., Guitard,P., Buri,P., Acta Pharm.Techn., 23, 29 (1977)
146. Lachman,L., Orubulis,A.J., J.Pharm.Sci., 53, 639 (1964)
147. Okoru,R.S., Anderson,W., J.Pharm.Pharmacol., 31, 78 P (1979)
148. Higuchi,T., Aguiar,A., J.Am.Pharm.Ass., 48, 574 (1959)
149. Kanig,J.L., Goodman,H., J.Pharm.Sci., 51, 77 (1962)
150. Swarbrick,J., Amman,H.A., J.Pharm.Pharmacol., 20, 886 (1968)
151. Banker,G.S., Gore,A.J., Swarbrick,J., J.Pharm.Pharmacol., 18, 205 S (1966)
152. Banker,G.S., Gore,A.J., Swarbrick,J., J.Pharm.Pharmacol., 18, 457 (1966)
153. Funke,W., Farbe und Lack, 73, 707 (1967)
154. Swarbrick,J., Amman,A.H., Lindstrom,R.F., J.Pharm.Sci., 61, 1645 (1972)
155. Amman,A.H., Lindstrom,R.F., Swarbrick,J., J.Pharm.Sci., 63, 931 (1974)
156. Amman,A.H., J.Pharm.Sci., 65, 521 (1976)
157. Delporte,J.P., J.Pharm.Belg., Bruxelles, 33, 127 (1978)
158. Delporte,J.P., J.Pharm.Belg., Bruxelles, 33, 177 (1978)

159. Pernarowski, M., Woo, W., Searl, R.O., J.Pharm.Sci.,
57, 1419 (1968)
160. Krowczynski, L., Pharmazie, 33, 241 (1978)
161. Hardwidge, E.A., Sarapu, A.C., Laughlin, W.C., J.Pharm.Sci.,
67, 1732 (1978)
162. Langenbucher, F., J.Pharm.Sci., 58, 1265 (1969)
163. Dibbern, H.W., Wirbitzki, E., Pharm.Ztg., 116, 1848 (1971)
164. Kwie, H.G., Ulex, G.A., Pharm.Ind., 36, 576 (1974)
165. Koch, H., DAZ, 119, 1948 (1979)
166. Patt, L., Hartmann, V., Pharm.Ind., 38, 902 (1976)
167. Munten, B.J., Dekay, H.G., Banker, G.S., J.Pharm.Sci.,
53, 395 (1964)
168. Pickard, J.F., Elworthy, P.H., Sucker, H., J.Pharm.Pharmacol.,
28, 20 P (1976)
169. Bayer, K., Diss.Nr.4551, ETH Zürich (1970)
170. Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 31, 473 (1979)
171. Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 30, 669 (1978)
172. Crocker, G.J., Rubber Chemistry Techn., 12, 30 (1969)
173. Daun, J.R., J.Colloid and Interface Sci., 32, 302 (1970)
174. Daun, J.R., J.Colloid and Interface Sci., 32, 321 (1970)
175. Hansen, C.M., Pierce, P.E., Ind.Eng.Chem., Prod.Res.Develop.,
13, 218 (1974)
176. Jacobasch, H.-J., Freitag, K.-H., Acta Polym., 30, 453
(1979)
177. Fung, R.M., Parrot, E.L., J.Pharm.Sci., 69, 439 (1980)
178. Fisher, D.G., Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 28, 886 (1976)
179. Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 30, 343 (1978)
180. Rowe, R.C., J.Pharm.Pharmacol., 32, 214 (1980)
181. Patrik, R.L., Treatise on Adhesion and Adhesives,
Marcel Dekker Inc., New York (1971)
182. Fritzsche, Ch., Höchli, B., Moser, K., Kunststoffe, 64,
675 (1974)
183. Beuttner, W., Steiger-Trippi, K., Schw.Apoth.Ztg., 16, 298
(1958)
184. Stuart, H.A., Berichte der Bunsen-Gesellschaft, 74, 739
(1970)
185. Maurer, J.J., Rubber Chem.Techn., 42, 110 (1969)

186. Shen, M.C., Eisenberg, A., Rubber Chem. Techn., 43, 95 (1970)
187. Zosel, A., Farbe und Lack, 83, 804 (1977)
188. Kokta, B., Luner, P., Suen, R., Applied Polym. Symp., 13, 169 (1970)
189. Penzel, E., Oppenländer, K., Tenside Detergens, 11, 131 (1974)
190. Müller, B.W.M., DAZ, 118, 404 (1978)
191. Rahm, H., Soliva, M., Speiser, P., Pharm. Acta Helv., 44, 1 (1969)
192. Heusch, R., Colloid Ztg., 236, 31 (1970)
193. Boyd, J., Parkinson, C., Sherman, P., J. Colloid and Interface Sci., 41, 359 (1972)
194. Saito, H., Shinoda, K., J. Colloid and Interface Sci., 32, 647 (1970)
195. Dröseler, W., Voigt, R., Pharmazie, 22, 669 (1967)
196. Lin, J.J., Friend, J.P., Zimmel, Y., J. Colloid and Interface Sci., 45, 378 (1973)
197. Shinoda, K., Sagitani, H., J. Colloid and Interface Sci., 64, 68 (1978)
198. Rupprecht, H., Acta Pharm. Techn., 24, 105 (1978)
199. Schepky, G., Acta Pharm. Techn., 26, 196 (1980)
200. Merkblatt CAP, Gustav Parmentier, Frankfurt (1979)
201. Eudragit Ringbuch, Röhm Pharma GmbH, Darmstadt
202. Hess, H., Pharm. Acta Helv., 45, 89 (1969)
203. Pfefferkorn, G., Radex-Rundschau, 575 (1978)
204. Holm, R., Reinfant, B., Z. Werkstofftech., 9, 153 (1978)
205. Gullasch, J., Siemens-Ztschr., 49, 63 (1975)
206. Kern, W.F., Kautschuk, Gummi, Kunststoffe, 30, 155 (1975)
207. Bradford, E.B., Vanderhoff, J.W., J. Macromol. Sci.-Phys., B 6, 4, 671 (1972)
208. Distler, D., Kanig, G., J. Colloid and Polymer Sci., 256, 1052 (1978)
209. Spitael, J., Kinget, R., Pharm. Acta Helv., 55, 157 (1980)
210. EP 8-780 (1980)
211. Hennrich, N., Pharm. Ind., 31, 228 (1969)
212. DT-OS 2340060

Lebenslauf

- 5.6.1952 geboren in Lörrach als Sohn des Studienassessors
Helmut Osterwald und der Krankengymnastin
Adriana Osterwald
- 1959-1963 Besuch der Volksschule, Bad Säckingen
- 1963-1971 Besuch des Scheffelgymnasiums, Bad Säckingen
- 23.6.1971 Abitur am Scheffelgymnasium, Bad Säckingen
- 1971-1973 Bundeswehr
- 1973-1977 Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-
Universität, Freiburg
- 11.9.1975 Erstes Pharmazeutisches Staatsexamen
- 21.3.1977 Zweites Pharmazeutisches Staatsexamen
- 1977-1978 Pharmaziepraktikum in der Komtur-Apotheke,
Freiburg
- 24.5.1978 Drittes Pharmazeutisches Staatsexamen
Approbation als Apotheker
- Mai 1978- Tätigkeit als wissenschaftlicher Angestellter
heute am Pharmazeutischen Institut der Universität
Freiburg
Die vorliegende Arbeit wurde im April 1978
unter Anleitung von Prof.Dr.Kurt H.Bauer am
Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie be-
gonnen
- 27.4.1979 Heirat mit Heidi Randoll
- 3.3.1980 Geburt des Sohnes Thomas

